



(11) *Número de Publicação:* PT 662076 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D471/06 A A61K031/435 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.09.08	(73) <i>Titular(es):</i> THE UNIVERSITY OF VERMONT WATERMAN BUILDING BURLINGTON, VERMONT 05405-0160 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1992.09.08 US 941607 1993.08.11 US 103641	NOVUSPHARMA S.P.A. PIAZZA DURANTE, 11 I-20131 MILANO IT
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.07.12	(72) <i>Inventor(es):</i> PAUL. A. KRAPCHO ERNESTO MENTA AMBROGIO OLIVA SILVANO SPINELLI US IT IT IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.04.11	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* ISOQUINOINDAZOL-6-(2H)-ONAS SUBSTITUÍDAS POR 2-AMINOALQUIL-5-AMINOALQUILAMINO COM ACTIVIDADE ANTITUMOR

(57) *Resumo:*

ISOQUINOINDAZOL-6-(2H)-ONAS SUBSTITUÍDAS POR 2-AMINOALQUIL-5-AMINOALQUILAMINO COM ACTIVIDADE ANTITUMOR

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



258

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Ref.: SCB 841 EUR /BM

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒		MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º L 662 076 J		(11)	N.º Objectos	N.º Desenhos	(22)	
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) THE UNIVERSITY OF VERMONT, norte-americana, com sede em Waterman Building, Burlington, Vermont 05405-0160, Estados Unidos da América e Novuspharma S.p.A., italiana, industrial, com sede em Piazza Durante, 11 22131 Milão, Itália						
CÓDIGO POSTAL						
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) KRAPCHO, A., Paul, MENTA, Ernesto, OLIVA, Ambrogio, SPINELLI, Silvano						
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)						FIGURA (para interpretação do resumo)
DATA DO PEDIDO		PAÍS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO		
EPIGRAFE (54) "ISOQUINOINDAZOL-6-(2H)-ONAS SUBSTITUÍDAS POR 2-AMINOALQUIL-5-AMINOALQUILAMINO COM ACTIVIDADE ANTITUMOR"						COLAR FIGURA
RESUMO (max. 150 palavras) (57) Descrevem-se compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil; um dos símbolos X e Y representa um átomo de carbono e o outro representa um átomo de azoto, com a condição de quando o símbolo Y representa um átomo de azoto, o símbolo R representa um átomo de hidrogénio; os símbolos A e B são iguais ou diferentes e são escolhidos de entre o grupo que consiste em grupos alquilo C ₁ -C ₁₀ ou fenilalquilo; alquilo C ₂ -C ₁₀ comportando um ou dois substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em						

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

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

RESUMO (continuação) (57)

grupos de fórmula geral OR_1 e NR_2R_3 , alquilo C_2-C_{10} interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral $-NH_4-$, e sendo o referido grupo alquilo C_2-C_{10} eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxí (OH) ou grupos de fórmula geral NR_2R_3 ; o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , fenilo, fenilaquilo, $-S(O_2)R_3$, alquilo C_2-C_{10} eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 ; os símbolos R_2 e R_3 podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio, grupos alquilo C_1-C_{10} , fenilalquilo, fenilo, alquilo C_2-C_{10} substituído por um ou dois grupos hidroxí (OH), ou os símbolos R_2 e R_3 considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um anel etilenimina ou um anel heterocíclico aromático ou não aromático pentagonal ou hexagonal que contém eventualmente um outro heteroátomo tal como enxofre, oxigénio ou azoto; o símbolo R_4 é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_2-C_{10} , alquilo C_2-C_{10} substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 , fenilaquilo, fenilo, o símbolo R_5 é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo C_1-C_{10} , fenilaquilo; sob a forma de bases livres e dos seus sais com ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Verificou-se que estes compostos possuem actividade antitumor.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Campo das Cebolas - 1149 - 035 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



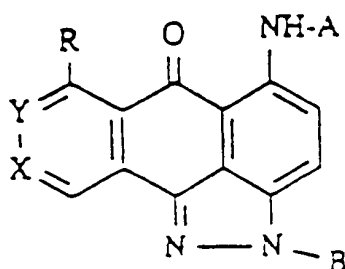
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

758

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

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

RESUMO (continuação) (57)



(I)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Descrição

“Isoquinoindazol-6-(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino com actividade antitumor”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

A presente invenção diz respeito a azaantrapirazóis, designadamente a isoquino [8, 7, 6-cd] indazol-6-(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino e a isoquino [5, 6, 7-cd] indazol-6(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino. Demonstrou-se que estes compostos possuem actividade antitumor.

Técnica anterior

Têm sido descritas determinadas 1,4-bis[(aminoalquil)-amino]-antraceno-9,10-dionas que apresentam actividade antitumor em experiências clínicas. De interesse particular refere-se a ametantrona, 1,4-bis{[2-(2-hidroxietilamino)-etil]-amino}-antraceno-9,10-diona e a mitoxantrona, 5,8-di-hidroxi-1,4-bis{[2-(2-hidroxietilamino)-etil]-amino}-antraceno-9,10-diona. [Zee-Cheng et al., J. Med. Chem. 21, 291-4 (1978); Cheng et al., “Progress in Medicinal Chemistry”, Ellis, G.P. e West, G.B., eds.; Elsevier: Amsterdão, 1983, Vol. 20, pp. 83 e referências aí citadas]. A mitoxantrona é um agente oncolítico de largo espectro, cuja actividade é semelhante à do antibiótico antraciclínico doxorubicina. As experiências clínicas demonstraram que a mitoxantrona tem uma actividade particularmente promissora no tratamento do cancro do pulmão avançado, da leucemia aguda e linfoma [Legha, Drugs of Today, 20, 629 (1984)]. Muito embora os estudos em animais tenham demonstrado uma cardiotoxicidade diminuída em comparação com a doxorubicina,

observou-se alguma cardiotoxicidade clínica igualmente com a mitoxantrona, principalmente em pacientes previamente tratados com doxorubicina (R. Stuart Harris et al., Lancet, 219, (1984) e referências aí citadas). A ametantrona tem sido referida como sendo, em animais, cerca de 10 vezes menos potente e menos cardiotóxica do que a mitoxantrona. Dado ter sido observada uma toxicidade retardada apenas com a mitoxantrona após administração dos dois fármacos pela via i.p. a ratos comportando não tumor para dosagens antitumor igualmente eficazes, sugeriu-se que a presença da substituição 5,8-di-hidroxi na mitoxantrona podia estar implicada nas mortes retardadas [Corbett et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 6, 161, (1981)].

Além disso, tanto a mitoxantrona como a ametantrona apresentam uma toxicidade mielodepressiva assinalável e ambos os compostos mostram a resistência cruzada a histotipos celulares que desenvolvem resistência contra a doxorubicina mediada pela sobreexpressão de glicoproteína P. Uma tal resistência, que é designada por resistência multifármaco, envolve um número de antibióticos antitumor, de entre os quais se cita a amacrina e os derivados podofilotoxínicos e esta resistência é uma das razões principais para as falhas terapêuticas no tratamento de tumores sólidos com tais antibióticos.

Numa tentativa para ultrapassar os inconvenientes mencionados anteriormente, preparam-se algumas antracenodionas modificadas por cromóforos. Por exemplo, o pedido de patente de invenção europeia Nº 103 381 descreve antra [1,9-cd] pirazol-6(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino (antrapirazóis) para as quais se reivindica uma actividade antitumor. A actividade antitumor dos referidos compostos num número de modelos pré-clínicos foi referida

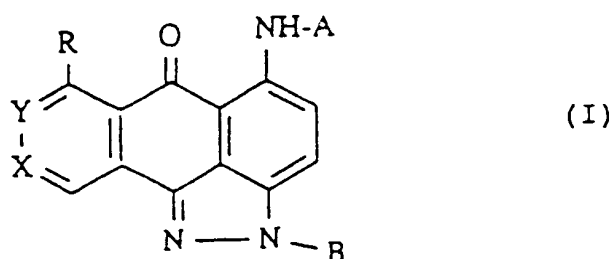
por H.D. Hollis Showalter et al. [J. Med. Chem., 30, 121-131, (1987)]. Contudo, os antrapirazóis não estão desprovidos de efeitos tóxicos, em que a leucopenia grave (W. H.O. grau 3 e 4) e a neutropenia (W.H.O. grau 4) constitui uma limitação da dose em ensaios clínicos de fase I e fase II com antrapirazol CI-941 [I.E. Smith et al., J. Clin. Oncol. 9, 2141-2147, (1991)]. Além disso, uma nefrotoxicidade acentuada encontra-se associada com o tratamento com CI-941 do rato [D. Campling e M. E. C. Robbins, Nephrotoxicity, Peter H. Dekker Bach editor, pp. 345-352, (1991), New York; ver Chemical Abstract 116:294n, (1992)], e estes autores sugerem que os danos renais podem constituir um problema clínico com a terapia do antrapirazol.

Por consequência, é ainda altamente desejável a investigação de análogos activos mais novos.

Descobriu-se agora que a introdução de um átomo de azoto na posição 9 ou na posição 8 das antra [1,9-cd] pirazol-6(2H)-onas citadas anteriormente proporciona isoquino [8,7,6-cd] indazol-(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino e isoquino [5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onas, substituídas por 2-amino-alquil-5-aminoalquilamino, respectivamente, as quais são dotadas com uma actividade antitumor acentuada.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os compostos de acordo com a presente invenção têm a fórmula geral (I):



na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil;
um dos símbolos X e Y representam um átomo de carbono e o outro um átomo de azoto, com a condição de quando o símbolo Y representa um átomo de azoto, o símbolo R representa um átomo de hidrogénio;
os símbolos A e B são iguais ou diferentes e representam, cada um, um grupo alquilo C_1-C_{10} ou [fenilalquilo]; alquilo C_2-C_{10} comportando um ou dois substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em OR_1 e NR_2R_3 ; alquilo C_2-C_{10} interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral $-NR_4-$, e o referido grupo alquilo C_2-C_{10} encontra-se eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH) ou NR_2R_3 ;
o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , fenilo, [fenilalquilo], $-S(O_2)R_5$, alquilo C_2-C_6 eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 ;
os símbolos R_2 e R_3 podem ser iguais ou diferentes e representam, cada um, um átomo de hidrogénio, ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , [fenilalquilo], fenilo, alquilo C_2-C_{10} substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH), ou os símbolos R_2 e R_3 considerados conjuntamente com um átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel etilenimina ou um anel heterocíclico aromático ou não aromático pentagonal ou hexagonal que contém eventualmente um outro heteroátomo tal como enxofre, oxigénio ou azoto;
o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_2-C_{10} , alquilo C_2-C_{10} substituído por NR_2R_3 , [fenilalquilo], fenilo;
o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} , [fenilalquilo], como bases livres e os seus sais com sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção refere-se igualmente às formas tautoméricas, aos enantiômeros e diastereoisômeros individuais dos compostos de fórmula geral (I), bem como às suas misturas.

A presente invenção refere-se igualmente aos sais não tóxicos dos compostos de fórmula geral (I) com ácidos aceitáveis para uso farmacêutico e veterinário tais como os obtidos por adição de ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico e pirofosfórico e/ou ácidos orgânicos tais como os ácidos acético, propiónico, cítrico, benzoico, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glutâmico, aspártico, glucónico, ascórbico, e similares.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Nos compostos de fórmula geral (I) o termo “fenilo” significa anéis fenilo que podem conter eventualmente um ou dois substituintes tais como grupos alquilo C_1-C_4 , CF_3 , átomos halogéneo, grupos nitro, amino, acetilamino, formilamino, dimetilamino, dietilamino, hidroxí, metoxi e etoxi.

Exemplos preferidos de grupos alquilo C_1-C_{10} são metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo e n-hexilo.

Exemplos preferidos de [fenilaquilo] são benzilo e 4-metoxi-benzilo. Quando nos compostos de fórmula geral (I) os símbolos A ou B representam, cada um, um grupo alquilo C_2-C_{10} interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral $-NR_4-$ eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxí ou $-NR_2R_3$, pelo menos dois átomos de carbono encontram-se interpostos de preferência entre os referidos átomos de oxigénio e/ou os grupos $-NR_4-$ e $-NR_2R_3$.

Quando nos compostos de fórmula geral (I), o substituinte de fórmula geral $-NR_2R_3$ é um anel heterocíclico aromático ou não aromático pentagonal ou

hexagonal que pode conter um outro heteroátomo tal como enxofre, oxigênio e azoto, os exemplos preferidos de anéis heterocíclicos são 1-imidazolilo, 1-pirrolilo, 1-tetra-hidropirrolilo, 1-pirazolilo, 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil)-piperazinilo e 1-(4-benzil)-piperazinilo.

Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção são os compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio e os símbolos X e Y têm os significados definidos antes.

Os compostos mais preferidos são os compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio, os símbolos X e Y têm os significados definidos antes e os símbolos A e B representam, cada um, independentemente, um grupo escolhido do grupo que consiste em:

- radicais de fórmula geral $-(CH_2)_p-NH_2$ na qual o símbolo p representa o número inteiro 2 ou 3;
- radicais de fórmula geral $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ na qual o símbolo p tem os significados definidos antes e os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um grupo metilo;
- radicais de fórmula geral $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ na qual o símbolo p tem os significados definidos antes, o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R_3 representa um grupo metilo;
- radicais de fórmula geral $-(CH_2)_p-OH$ na qual o símbolo p tem os significados definidos antes;
- radicais de fórmula geral $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$ na qual os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, um número inteiro escolhido do grupo que consiste em 2 ou 3.

Exemplos específicos dos compostos preferidos de acordo com a presente invenção encontram-se indicados no quadro 1 e têm os nomes químicos seguintes:

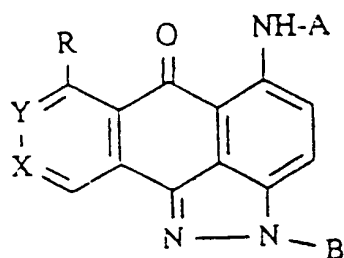
- (1) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (2) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (3) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(2-amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (4) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (5) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (6) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (7) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (8) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (9) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (10) 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (11) 5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

- (12) 5-[(3-aminopropil)-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-cd]-
-indazol-6(2H)-ona;
- (13) 5-[(2-aminoetil)-amino]-[2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-cd]-
-indazol-6(2H)-ona;
- (14) 5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (15) 5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (16) 5-[[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-
-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (17) 5-[(3-aminopropil)-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[5,6,7-cd]-
-indazol-6(2H)-ona;
- (18) 5-[(2-aminoetil)-amino]-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-
-6(2H)-ona;
- (19) 5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (20) 5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[5,6,7-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (21) 2-[2-aminoetil]-5-[[2-[(2-hidroximetil)-amino]-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (22) 2-[2-aminoetil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-
-6(2H)-ona;
- (23) 2-[2-aminoetil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-
-ona;

- (24) 2-[2-aminoetil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (25) 2-[2-aminoetil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (26) 2-[3-aminopropil]-5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (27) 2-[3-aminopropil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (28) 2-[3-aminopropil]-5-[(2-amino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (29) 2-[3-aminopropil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (30) 2-[3-aminopropil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (31) 5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-2-[3-aminopropil]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (32) 5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-2-[2-aminoetil]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (33) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (34) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (35) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

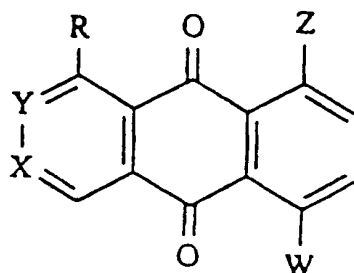
- (36) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (37) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (38) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (39) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (40) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(2-amino)etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (41) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (42) 2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (43) 2-metil-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;
- (44) 2-metil-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

QUADRO 1



N.º	Y	X	R	A	B
1	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
2	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
3	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
4	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
5	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
6	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
7	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
8	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
9	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
10	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
11	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
12	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
13	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
14	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
15	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
16	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
17	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
18	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
19	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
20	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
21	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
22	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
23	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
24	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
25	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
26	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
27	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
29	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
30	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
31	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
32	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
33	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
34	C	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
35	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
36	C	N	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
37	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
38	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
39	N	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
40	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	"
41	N	C	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	"
42	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	"
43	C	N	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃
44	N	C	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃

Pode preparar-se os compostos de acordo com a presente invenção pelo processo descrito no esquema 1 e que envolve a reacção (reacção a) de um composto de fórmula geral (III):



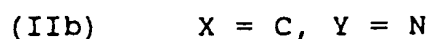
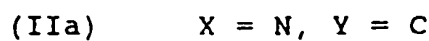
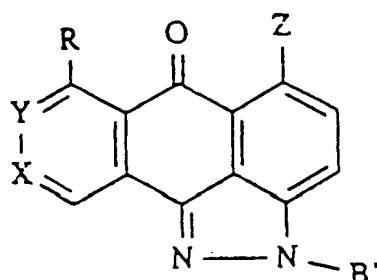
(IIIa) X = N, Y = C

(IIIb) X = C, Y = N

na qual o símbolo Z representa um grupo OTs (representando o símbolo OTs o grupo p-tolueno-sulfonilo) ou um átomo de cloro e o símbolo W representa um átomo de flúor ou de cloro, com a condição de os símbolos Z e W não poderem representar simultaneamente um átomo de cloro, com uma hidrazina de fórmula geral (IV):



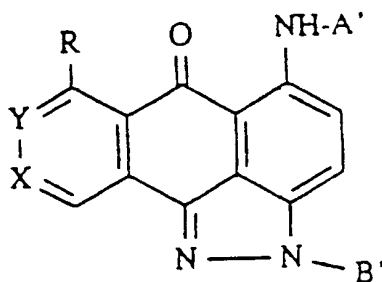
na qual o símbolo B' tem os significados definidos antes para o símbolo B conforme definido na fórmula geral (I), ou o símbolo B' representa um grupo que pode ser convertido no grupo B mediante eliminação dos grupos protectores das amins primárias ou secundárias e eventualmente presentes em B', para se obter um composto de fórmula geral (II):



que se faz então reagir (reacção b) com um composto de fórmula geral (V):



na qual o símbolo A' tem os mesmos significados que o símbolo A conforme definido na fórmula geral (I), ou o símbolo A' representa um grupo que pode ser convertido em A mediante eliminação dos grupos protectores das aminas primárias ou secundárias eventualmente presentes em A' , para se obter os compostos de fórmula geral (I'):



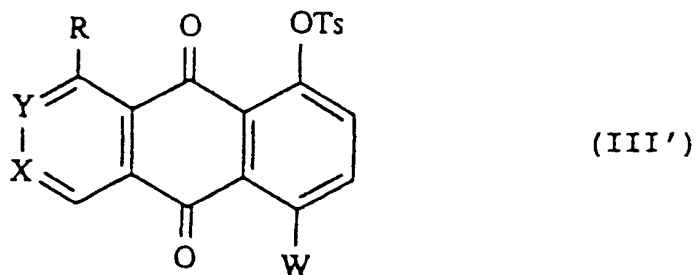
Quando os símbolos A' e/ou B' são diferentes dos símbolos A e/ou B , converte-se os compostos de fórmula geral (I') nos compostos de fórmula geral (I) mediante eliminação dos grupos protectores das aminas primárias e/ou secundárias eventualmente presentes em A' e/ou B' .

Quando, se se desejar, se realiza o processo descrito no esquema 1 mediante reacção dos compostos de fórmula geral (IIIa), então pode obter-se os compostos de

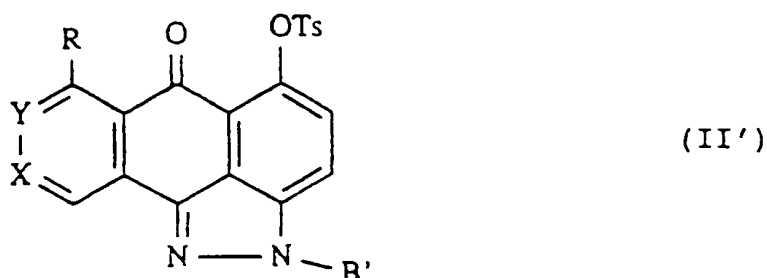
acordo com a invenção de fórmula geral (Ia) na qual o símbolo X representa um átomo de azoto e o símbolo Y representa um átomo de carbono. Como alternativa, se se desejar, fazendo reagir os compostos de fórmula geral (IIIb), pode obter-se os compostos de fórmula geral (Ib).

Os grupos protectores das aminas primárias e/ou secundárias eventualmente presentes em A' e/ou B' que podem ser utilizados com vantagem para a preparação dos compostos de fórmula geral (I) são representados por derivados acilo (C_1-C_3) (de preferência derivados de acetilo), derivados alcoxycarbonilo (C_1-C_4) (de preferência derivados de terc.-butoxycarbonilo) e por derivados aralquilocarbonilo (C_7-C_{10}) (de preferência derivados de benziloxycarbonilo).

Numa forma de realização preferida da presente invenção, prepara-se os compostos de fórmula geral (I) mediante reacção de um composto de fórmula geral (III'):

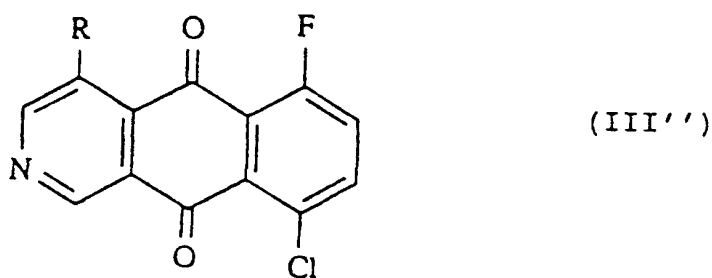


com uma hidrazina de fórmula geral (IV) para se obter um composto de fórmula geral (II'):

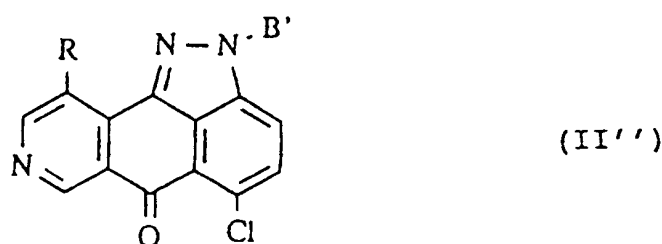


Faz-se então reagir os compostos de fórmula geral (II') com um composto de fórmula geral (V) para se obter um composto de fórmula geral (I'), fase essa que é seguida pela eliminação dos grupos protectores das amins primárias e secundárias eventualmente presentes em A' e/ou B', para se obter um composto de fórmula geral (I).

Numa outra forma de realização preferida da presente invenção, prepara-se de preferência os compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo X representa um átomo de carbono e o símbolo Y representa um átomo de azoto mediante reacção de um composto de fórmula geral (III''):



com uma hidrazina de fórmula geral (IV) para se obter um composto de fórmula geral (II''):



Faz-se então reagir os compostos de fórmula geral (II'') com um composto de fórmula geral (V) para se obter um composto de fórmula geral (I'), passo em que é seguido pela eliminação dos grupos protectores das amins primárias e secundárias eventualmente presentes em A' e/ou B', para se obter um composto de fórmula geral

(I) na qual o símbolo X representa um átomo de carbono e o símbolo Y representa um átomo de azoto.

Pode realizar-se a reacção dos compostos de fórmula geral (III) com as hidrazinas de fórmula geral (IV) mediante aquecimento dos compostos de fórmula geral (III) com uma quantidade estequiométrica de hidrazinas de fórmula geral (IV) ou um excesso de hidrazinas de fórmula geral (IV). Realiza-se habitualmente a reacção no seio de um solvente inerte tal como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,1,1-tricloroetano, dimetoxietano, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, picolina e as suas misturas, ou se assim se desejar, utilizando o composto de fórmula geral (IV) propriamente dito como solvente, eventualmente na presença de uma base inorgânica tal como um carbonato ou um hidrogeno-carbonato de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso ou uma base orgânica tal como a triálquilamina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente.

De preferência, realiza-se a reacção no seio de um solvente tal como piridina, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido ou N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, utilizando entre 2 e 10 equivalentes do composto de fórmula geral (IV) por 1 equivalente do composto de fórmula geral (III) e trabalhando a uma temperatura compreendida entre 5°C e 50°C.

Quando, numa forma de realização particular da presente invenção, se faz reagir um composto de fórmula geral (III') com uma hidrazina de fórmula geral (IV), realiza-se de preferência a reacção com uma razão molar entre os compostos de fórmula geral (III) e os compostos de fórmula geral (IV) compreendida entre

1:1,05 e 1:1,25 e utilizando o tetra-hidrofurano como solvente a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 50°C.

Pode realizar-se a reacção dos compostos de fórmula geral (II) com os compostos de fórmula geral (V) mediante aquecimento dos compostos de fórmula geral (II) com uma quantidade estequiométrica da amina de fórmula geral (V) ou com um excesso da amina de fórmula geral (V). Realiza-se habitualmente a reacção no seio de um solvente inerte tal como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,1,1-tricloroetano, dimetoxietano, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, picolina e as suas misturas, ou, se assim se desejar, utilizando o composto de fórmula geral (V) propriamente dito como solvente, eventualmente na presença de uma base inorgânica tal como um carbonato ou um hidrogeno-carbonato de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso ou uma base orgânica tal como uma trialkilamina, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente.

Realiza-se de preferência a reacção no seio de um solvente tal como piridina, clorofórmio ou dimetilsulfóxido, utilizando entre 2 e 10 equivalentes do composto de fórmula geral (V) por 1 equivalente do composto de fórmula geral (II) e trabalhando a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 100°C.

Quando, nos compostos de fórmula geral (I'), os símbolos A' e/ou B' são diferentes dos símbolos A e/ou B, realiza-se a eliminação do grupo protector das funções amino primárias e/ou secundárias seguindo os processos bem conhecidos dos técnicos da especialidade. Ensinamentos úteis podem ser encontrados em T. W., Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda Edição, John Wiley & Sons, 1991.

Por exemplo, pode realizar-se a eliminação do grupo protector N-(terc.-butoxicarbonilo) mediante tratamento de um composto de fórmula geral (I') com um excesso de ácido clorídrico anidro no seio de um solvente tal como um alcanol (C₁-C₄), diclorometatno, clorofórmio, ou as suas misturas, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente e durante um intervalo de tempo compreendido entre alguns minutos até algumas horas. De preferência realiza-se a reacção no seio de etanol ou de clorofórmio utilizando entre 10 e 20 equivalentes molares de ácido clorídrico anidro a uma temperatura compreendida entre 20°C e 50°, e encontra-se geralmente terminada ao fim de quatro horas.

Os compostos de fórmula geral (IV) são conhecidos ou podem ser preparados de acordo com processo conhecidos, veja-se por exemplo, J. Med. Chem., 7, 493, (1964) e J. Het. Chem., 26, 85, (1989).

Os compostos de fórmula geral (V) são conhecidos e encontram-se disponíveis no comércio, ou podem ser preparados de acordo com processos conhecidos. Por exemplo, a preparação de algumas N-(terc.-butoxicarbonil)-alcanodiaminas úteis para a preparação de alguns compostos de acordo com a presente invenção encontra-se descrita em Synth. Comm., 20, 2559, (1990) ou em J. Med. Chem., 33, 97 (1990).

Pode preparar-se os compostos de fórmula geral (III) na qual Z = OTs [compostos (III')] por um processo de fases múltiplas, descrito no esquema 2, que envolve as reacções seguintes:

(c) a acilação de Friedel e Craft de 1,4-difluorobenzeno com anidridos piridina-3,4-dicarboxílicos (IV) em que o símbolo R₆ representa um átomo de

hidrogénio ou um grupo protector apropriado da função hidroxí tal como metoxi ou benziloxi, na presença de AlCl_3 (110°C , 22 h) que permite obter os ceto-ácidos regioisoméricos de fórmulas gerais (VIIa) e (VIIb);

(d) a reacção dos cetoácidos de fórmulas gerais (VIIa) e (VIIb) com metóxido de sódio no seio de metanol (8,5 h, refluxo) que conduz aos cetoácidos metoxi-substituídos regioisoméricos de fórmulas gerais (VIIIa) e (VIIIb); pode tratar-se os compostos de fórmulas gerais (VIIIa) e (VIIIb) em que o símbolo R_6 representa um átomo de hidrogénio como tais na fase seguinte; quando o símbolo R_6 não representa um átomo de hidrogénio, purifica-se o composto de fórmula geral (VIIIa) mediante cristalização e faz-se reagir como regioisómero puro;

(e) a redução de compostos de fórmula geral (VIIIa) (o símbolo R_6 não representa um átomo de hidrogénio) com o par Zn/Cu no seio ácido fórmico aquoso a 75% (15 minutos à temperatura ambiente e depois a 80°C durante 2 horas) que permite obter o composto de fórmula geral (IX); quando o símbolo R_6 representa um átomo de hidrogénio, pode separar-se os ácidos de fórmulas gerais (IXa) e (IXb) mediante cromatografia para se obter os regioisómeros puros isolados de fórmulas gerais (IXa) e (IXb);

(f) a ciclização do ácido apropriado de fórmula geral (IX) mediante aquecimento de uma suspensão do composto em ácido polifosfórico à temperatura de $110\text{-}120^\circ\text{C}$ durante 2 horas permite obter a benzo[g]isoquinolina (X);

(g) a oxidação do composto de fórmula geral (X) para se obter a diona correspondente de fórmula geral (XI) com o nitrato de cério e amónio numa mistura de acetonitrilo e água (60°C , 2 h);

(h) a eliminação do grupo metoxi da diona de fórmula geral (XI) com cloreto de alumínio em cloreto de metileno (temperatura ambiente 2 h, e depois à temperatura de refluxo durante 1,5 h) para se obter os compostos de fórmula geral (XII) que correspondem a uma mistura de 9-fluoro-6-hidroxi e 9-cloro-6-hidroxi-5,10-dionas (XII) devido à substituição parcial do fluoreto eliminável por meio de $AlCl_3$; e

(i) a funcionalização final do grupo hidroxi livre de fórmula geral (XII) por meio de cloreto de tolueno-sulfonilo no seio de piridina à temperatura ambiente, conduz aos compostos desejados de fórmula geral (III) na qual $Z = OTs$ [compostos (III)]; quando o símbolo R_6 representa um grupo protector da função hidroxi, ele pode ser removido de acordo com métodos bem conhecidos do técnico da especialidade, obtendo-se assim o composto de fórmula geral (III) na qual o símbolo R representa um OH .

Numa forma de realização preferida da presente invenção, realiza-se a preparação dos intermediários de fórmula geral (XI) recorrendo a um processo de fases múltiplas descrito no esquema 3 e que envolve as reacções seguintes:

- a ciclização da mistura dos cetoácidos regioisoméricos de fórmulas gerais (VIIa) e (VIIb) com óleo a 20% à temperatura de 130-140°C para se obter as 6,9-difluorobenzo[g]isoquinolinas (XIII);

- a reacção do composto de fórmula geral (XIII) com um equivalente de metilato de sódio no seio de um solvente tal como metanol para se obter uma mistura de intermediários de fórmula geral (XI) que se separa nos compostos puros individuais de fórmulas gerais (XIa) e (XIb) mediante a recristalização a partir de um solvente e/ou cromatografia de coluna. Processa-se então os intermediários

puros de fórmulas gerais (XIa) e (XIb) de acordo com a equação (h) e (i) no esquema 2 e em seguida de acordo com o esquema 1 para se obter os compostos de fórmulas gerais (Ia) e (Ib), respectivamente.

No processo preferido de acordo com a presente invenção que proporciona os compostos de fórmula geral (I) na qual $X = C$ e $Y = N$, prepara-se as 9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-dionas de fórmula geral (III') pelo processo de fases múltiplas descrito no esquema 4 e que envolve as reacções seguintes:

- a litiação do 1-cloro-4-fluorobenzene com um reagente de alquil-lítio tal como butil-sec-lítio em THF à temperatura de -75°C para se obter o 1-lítio-5-cloro-2-fluorobenzene (XIV);

- a acilação do 1-lítio-5-cloro-2-fluorobenzene (XIV), gerado in situ de acordo com a fase anterior, com anidridos piridina-3,4-dicarboxílicos (VI) para se obter a mistura de cetoácidos de fórmulas gerais (XVa) e (XVb) que podem ser separados nos compostos puros individuais mediante recristalização a partir de um solvente ou por sublimação;

- a redução do ceto-ácido puro de fórmula geral (XVa) com o par Zn/Cu ou zinco em pó em ácido fórmico aquoso a 75% (15 minutos à temperatura ambiente e depois à temperatura de 80°C durante 2 horas), para se obter um composto de fórmula geral (XVI);

- a ciclização oxidativa do composto de fórmula geral (XVI) com ácido sulfúrico fumante (20-30% SO_3 , 10', 130°C) para se obter as 9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-dionas de fórmula geral (III'').

Processa-se então os intermediários de fórmula geral (III'') de acordo com o esquema 1 para se obter os compostos de fórmula geral (I) na qual $X = C$ e $Y = N$.

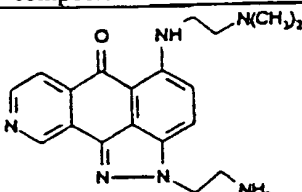
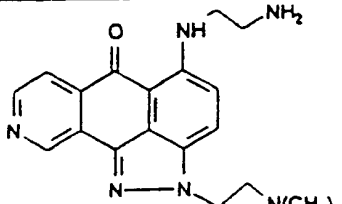
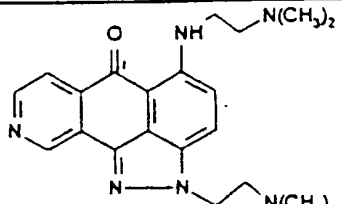
ACTIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Realizou-se a avaliação da actividade biológica dos compostos de acordo com a presente invenção in vitro e in vivo seguindo os protocolos desenvolvidos pelo U.S. National Cancer Institute.

Realizou-se a avaliação da actividade citotóxica in vitro dos compostos de acordo com a presente invenção utilizando uma linha de células do adenocarcinoma do cólon humano (Lovo) isolada a partir do nódulo metastático e uma sublinha que exprime a resistência multifármaco. A sublinha é resistente a um número de agentes antitumor, de entre os quais se encontram a doxorubicina, VP-16 e vincristina. Esta sublinha (denominada Lovo/DX) mostra uma acumulação reduzida de doxorubicina e uma sobreexpressão de uma proteína (Grandi, M., Geroni, C., Giuliani, F.C., British J. Cancer, (1986), 54, 515). Ensaíram-se os compostos de acordo com o ensaio de MTT (Mosman, T. ("Rapid Colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay", J. Immunol. Methods, (1983), 65, 55-63; Green, L. M., "Rapid colorimetric assay for cell viability; application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines", J. Immunol. Methods, (1984), 70, 257-268) em comparação com a mitoxantrona e a doxorubicina.

Quadro 2

CI₅₀ (µg/ml)

composto	LOVO	LOVO/DX	RI
	0,3	5,0	16,7
	0,5	22,4	44,8
	0,5	0,9	1,8
MITOXANTRONA	0.04	0.9	22.5
DOXORUBICINA	0.9	66.6	74

De uma maneira geral, os compostos representativos da presente invenção eram mais citotóxicos do que a doxorubicina e tão citotóxicos como a mitoxantrona na linha de células Lovo. Quando se ensaiou a mitoxantrona na linha de células Lovo/DX, descobriu-se um índice de resistência RI (definido para a razão da CI₅₀ para a linha de células resistentes para a CI₅₀ da linha de células sensíveis) elevada da ordem de 22,5, o que é indicativo de que esta sublinha tem uma resistência adquirida à mitoxantrona e à ametrantrona. Por outro lado, alguns compostos de acordo com a presente invenção, quando ensaiados na mesma sublinha resistente, não apresentam qualquer resistência cruzada com a mitoxantrona e a ametrantrona conforme indicado no Quadro 2. A avaliação in vitro dos compostos representativos

da presente invenção sugere que os compostos representativos da invenção podem ser úteis a fim de ultrapassar o mecanismo mediado pela resistência multifármaco da resistência ao tumor.

Realizaram-se estudos da actividade biológica in vivo dos compostos representativos da invenção utilizando modelos de leucemia murina P388 e L1210. Injectaram-se por via intraperitoneal (ip) ou intravenosa (iv) células de leucemia murina P388 em murganhos CD2F1. Iniciou-se o tratamento cerca de 24 horas após o transplante do tumor e administraram-se dosagens do fármaco ip (P388 ip/ip) ou iv (P388 iv/iv) de acordo com protocolos previamente estabelecidos, usualmente com 3 dias de intervalo (P388 iv/iv) ou 4 dias de intervalo (p388 ip/ip). Realizaram-se os estudos durante um intervalo de tempo de 60 dias e registou-se os dados de morte para cada animal. Determinou-se a % T/C utilizando o tempo de sobrevivência médio (MST) para cada grupo de acordo com a fórmula

$$\% \text{ T/C} = [(MST \text{ tratado}) / (MST \text{ controlo})] \times 100$$

Os compostos representativos de acordo com a presente invenção foram susceptíveis de aumentar o tempo de sobrevivência de animais tratados significativamente mais do que a mitoxantrona, conduzindo a valores mais elevados de T/C % para dosagens bem toleradas. Além disso, os compostos representativos anteriores de acordo com a presente invenção apresentaram actividade antileucémica ao longo de uma ampla gama de dosagens bem toleradas e, em particular, foram activos para dosagens que eram inferiores à dose tolerada máxima, proporcionando uma indicação para o índice terapêutico mais favorável em comparação com a mitoxantrona.

Avaliou-se também a actividade antitumor dos compostos representativos da presente invenção no modelo de leucemia murina L1210.

Injectaram-se por via intraperitoneal (ip) ou por via intravenosa (iv) linhas de células de leucemia L1210 em murganhos CDF1 e iniciou-se o tratamento cerca de 24 horas após o transplante do tumor. Administraram-se dosagens dos fármacos ip (L1210 ip/ip) ou iv (L1210 iv/iv) de acordo com protocolos previamente estabelecidos, utilizando intervalos de 3 dias (L1210 iv/iv) ou 4 dias (L1210 ip/ip). Realizaram-se os estudos durante um intervalo de tempo de 60 dias e registou-se os dados de morte para cada animal. Determinou-se a T/C % utilizando o tempo de sobrevivência médio (MST) para cada grupo de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ T/C } [(MST \text{ tratado}) / (MST \text{ controlo})] \times 100$$

De igual modo, neste outro modelo de leucemia, os compostos representativos de acordo com a presente invenção apresentaram uma actividade superior à do fármaco mitoxantrona antitumor usado clinicamente. Como os compostos representativos de acordo com a presente invenção apresentam bons resultados contra modelos in vivo de leucemias murinas P388 e L1210, que são considerados como predictivos de actividade antitumor em seres humanos, espera-se que os compostos descritos na presente memória descritiva funcionem contra leucemias humanas e tumores sólidos sensíveis ao tratamento com antibióticos antitumor.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem, por consequência, ser utilizados como ingredientes activos de composições terapêuticas para induzir a regressão e/ou a palição de cancros em mamíferos quando administrados em quantidades compreendidas entre cerca de 1 mg e cerca de 0,4 g por quilograma de

peso do corpo. Um regime de dosagem preferido encontra-se compreendido entre cerca de 1 mg e cerca de 50 mg por quilograma de peso do corpo por dia. Pode utilizar-se uma unidade de dosagem de modo que sejam administrados entre cerca de 70 mg e cerca de 3,5 g do composto activo a um indivíduo com cerca de 70 kg de peso do corpo em um intervalo de tempo de 24 horas. Pode ajustar-se a dosagem de modo a ser compatível com outros regimes de tratamento, tais como uma terapia de radiação.

A composição farmacêutica pode apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, supositórios, pós liofilizados e soluções para administração intravenosa. A invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Exemplo Preparativo 1

Anidrido do ácido piridina-3,4-dicarboxílico

Aquece-se a refluxo durante duas horas uma mistura de 15,0 g de ácido piridina-3,4-dicarboxílico e 30 ml de anidrido acético. Elimina-se o excesso de anidrido acético mediante destilação e isola-se o anidrido e purifica-se mediante sublimação (123°C a 400 Pa, 3 mm Hg) para se obter o anidrido do ácido piridina-3,4-dicarboxílico sob a forma de um sólido branco (10,1 g).

P.F.: 74-76°C.

RMN¹H (CDCl₃): 7,94 (d, 1H); 9,24 (d, 1H); 9,39 (2, 1H).

Exemplo Preparativo 2

Ácido 4-(2,5-difluorobenzoíl)-nicotínico e ácido 3-(2,5-difluorobenzoíl)-isonicotínico

Aquece-se num banho de óleo à temperatura de 110°C durante 22 horas uma mistura de 5,0 g do anidrido do ácido piridina-3,4-dicarboxílico e 17,5 g de cloreto de alumínio em 1,4-difluorobenzeno (65 ml). Isola-se o 1,4-difluorobenzeno em excesso mediante destilação. Arrefece-se o resíduo com um banho de gelo e extingue-se com 75 ml de água gelada e com 6,3 ml de ácido clorídrico concentrado. Filtra-se o sólido precipitado e seca-se para se obter uma mistura a cerca de 4/1 de ácido 4-(2,4-difluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(2,5-difluorobenzoil)-isonicotínico respectivamente, sob a forma de um pó branco (7,7 g) que pode ser recristalizado a partir de acetonitrilo e água.

P.F.: 214-217°C.

RMN¹H (DMSO-d₆): 7,4 (m); 7,5 (m); 7,90 (m); 8,80 (d); 8,90 (d); 9,15 (s).

A recristalização de 15,97 g deste material a partir de 360 ml de etanol absoluto permite obter 1,146 g do ácido 3-(2,5-difluorobenzoil)-isonicotínico praticamente puro.

Exemplo Preparativo 3

Ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-isonicotínico

Adiciona-se 14,1 g da mistura de ácido 4-(2,4-difluorobenzoil)-nicotínico e de ácido 3-(2,5-difluorobenzoil)-isonicotínico do Exemplo Preparativo 2 a uma solução de metóxido de sódio, preparada mediante adição gradual de 6,8 g de sódio a 140 ml de metanol anidro. Deixa-se reagir a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 8,5 horas e à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a mistura reaccional até cerca de um terço do seu volume, adiciona-se 100 ml de água e elimina-se o metanol remanescente mediante destilação. Adiciona-se lentamente

25 ml de ácido clorídrico concentrado ao resíduo enquanto se arrefece à temperatura de 10°C e isola-se o precipitado obtido mediante aspiração e lavagem com ácido clorídrico 0,1 N para se obter uma mistura a cerca de 4:1 de ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-isonicotínico (11,31 g).

P.F.: > 230°C.

RMN¹H (DMSO-d₆): 3,40 (s); 3,45 (s); 7,15 (m); 7,37 (d); 7,42-7,63 (m); 7,26 (d); 8,60 (s); 8,83 (d); 9,07 (s), 13,55 (br.s).

Exemplo Preparativo 4

Ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzil)-nicotínico e ácido 3-(2-metoxi-5-fluorobenzil)-isonicotínico

Adiciona-se o par zinco-cobre (L. F. Fieser and M. Fieser, Reagentes for Organic Synthesis, Vol. 1, pag. 1292) (1,5 g) a uma suspensão agitada da mistura de ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(2-metoxi-5-fluorobenzoil)-isonicotínico do Exemplo Preparativo 3 (1,222 g) em 15 ml de ácido fórmico e 5 ml de água. Decorridos 15 minutos à temperatura ambiente aquece-se a mistura reaccional durante duas horas com um banho de óleo mantido à temperatura de 80°C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente filtra-se a mistura reaccional através de um filtro de vidro sinterizado e lava-se homogeneamente os sólidos com 10 ml de ácido fórmico aquoso a 75% e em seguida com 10 ml de acetato de etilo. Concentra-se os filtrados reunidos até cerca de 5 ml, trata-se com 15 ml de ácido clorídrico 0,5 N e extrai-se com acetato de etilo (3 x 20 ml); finalmente satura-se com cloreto de sódio e extrai-se ainda com acetato de etilo/1,2-dimetoxietano 3/1 (2 x 20 ml). Seca-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio anidro e

elimina-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um resíduo amarelado. Submete-se este material a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: acetato de etilo/metanol/ácido acético desde 96/4/0 até 90/10/1 v/v/v) para se obter o ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzil)-nicotínico (0,805 g) sob a forma de um sólido branco amarelado.

P.F.: > 220°C.

RMN¹H (DMSO-d₆): 3,70 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 6,91-7,12 (m, 3H); 7,21 (d, 1H); 8,61 (d, 1H); 8,97 (s, 1H). A partir da cromatografia de coluna anterior pode também isolar-se algum ácido 3-(2-metoxi-5-fluorobenzil)-isonicotínico.

Exemplo Preparativo 5

9-fluoro-10-hidroxi-6-metoxibenzo[g]isoquinolina

Aquece-se à temperatura de 110-120°C durante duas horas com agitação uma mistura de 0,63 g de ácido 4-(2-metoxi-5-fluorobenzil)-nicotínico e 15 g de ácido polifosfórico. Remove-se o aquecimento e adiciona-se 50 ml de água à mistura reaccional enquanto ainda quente (60°C). Arrefece-se a mistura a 0°C, neutraliza-se com hidróxido de sódio a 20% e deixa-se sob agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas; finalmente extrai-se com metanol a 4% em clorofórmio (4 x 75 ml). Lava-se as fases orgânicas reunidas com salmoura, seca-se sobre sulfato de sódio anidro e elimina-se os solventes sob pressão reduzida para se obter a 9-fluoro-10-hidroxi-6-metoxibenzo[g]isoquinolina (0,40 g) sob a forma de um sólido -vermelho púrpura.

P.F.: > 210°C (em etanol).

RMN¹H (DMSO-d₆): 3,87 (s, 3H); 6,70-6,83 (m, 2H); 6,92-7,00 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,50 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 12,30 (br.s, 1H).

UV (etanol): λ_{max} (nm) ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$): 539 (204); 398 (513); 378 (452); 266 (1232).

IV (KBr): 729, 1245, 1499, 1528, 1620, 1644 e 2838 cm^{-1} .

Exemplo Preparativo 6

9-fluoro-6-metoxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona

Adiciona-se uma solução de nitrato de cério e amônio (CAN; 13,70 g) em 50 ml de água durante 20 minutos a uma suspensão agitada de 9-fluoro-10-hidroxi-6-metoxi-benzo[g]isoquinolina (1,22 g) em acetonitrilo (150 ml). Terminada a adição aquece-se a suspensão obtida à temperatura de 60°C durante duas horas para se obter uma solução límpida escura que se arrefece até à temperatura ambiente e se dilui com 100 ml de água. A seguir à eliminação do acetonitrilo mediante destilação sob pressão reduzida satura-se a fase aquosa com cloreto de sódio e extrai-se com cloreto metileno (3 x 150 ml). Seca-se as soluções orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio anidro e elimina-se o solvente sob pressão reduzida. Purifica-se o residuo obtido mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: cloreto de metileno/acetato de etilo desde 85/15 até 75/25 v/v) para se obter a 9-fluoro-6-metoxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona sob a forma de um sólido castanho-amarelo (0,48 g).

P.F.: $> 220^{\circ}\text{C}$.

RMN^1H (CDCl_3): 4,05 (s, 3H); 7,38 (dd, $J=3,39, 9,39\text{ Hz}$, 1H); 7,55 (dd, $J=10,37, 9,39\text{ Hz}$, 1H); 8,00 (dd, $J=5,09, 0,78\text{ Hz}$, 1H); 9,07 (d, $J=5,09\text{ Hz}$, 1H); 9,45 (d, $J=0,78\text{ Hz}$, 1H).

Exemplo Preparativo 7

6,9-difluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona

Aquece-se à temperatura de 140°C, enquanto se adiciona óleo a 20% em quatro porções (13,2 ml cada uma) em intervalos de 20 minutos, uma solução da mistura de ácido 4-(2,5-difluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(2,5-difluorobenzoil)-isonicotínico do Exemplo Preparativo 2 (61,07 g) em 100 mL de óleo em 20%. Após a quarta adição aquece-se mistura durante 20 minutos, arrefece-se então até à temperatura ambiente e extingue-se com uma mistura de 1500 g de gelo, 1500 ml de água e 350 ml de NaOH a 35%. Extrai-se a mistura quatro vezes com cloreto de metileno (1 x 1000 ml seguida por 3 x 500 ml). Lava-se as soluções orgânicas diluídas com água (2 x 1000 ml), seca-se (Na₂SO₄) e elimina-se o solvente mediante evaporação rotativa. Dissolve-se 56,0 g do sólido vermelho escuro assim obtido em THF à ebulição (840 ml) e adiciona-se 8,40 g de carvão descorante. Decorridos 30 minutos filtra-se a mistura enquanto quente e concentra-se o filtrado até 200 ml. Isola-se o precipitado obtido mediante filtração com aspiração para se obter a 6,9-difluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (43,00 g).

P.F.: 201-203°C.

A concentração das águas mães até 70 ml permite obter uma segunda colheita do produto (3,35 g), m.p. 200-202°C.

Exemplo Preparativo 8

9-fluoro-6-metoxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 6-fluoro-9-metoxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona

Prepara-se uma solução de metóxido de sódio sob atmosfera de azoto numa ampola de carga a partir de 97,6 ml de metanol seco e adiciona-se gradualmente 2,024 g de sódio. Quando todo o sódio desapareceu despeja-se a solução gota a gota durante 2 horas e 35 minutos a uma solução agitada de 6,9-difluorobenzo[g]isoqui-

nolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 7 (19,615 g) em THF anidro (883 ml) à temperatura de 20°C. No final da adição concentra-se a solução até metade do volume por evaporação rotativa e arrefece-se até 18°C durante 30 minutos. Isola-se o sólido que se separa mediante filtração com aspiração e lava-se com THF (100 ml); suspende-se então em 80 ml de água com agitação durante a noite e filtra-se novamente para se obter o sólido A (7,4 g).

Concentra-se a solução mãe de THF até à secura. Suspende-se o sólido obtido em 78 ml de água sob agitação durante 1 hora e filtra-se para se obter o sólido B (12,9 g).

Aquece-se a refluxo durante 30 minutos do sólido A (9,30 g) em 45 ml de cloreto de metileno. Após arrefecimento até à temperatura ambiente isola-se o sólido mediante filtração com aspiração, lava-se com cloreto de metileno (5 x 3 ml) e seca-se sob vazio à temperatura de 40°C para se obter a 6-metoxi-9-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (8,65 g) sob a forma de um composto puro.

P.F.: 248-250°C.

RMN¹H (CDCl₃): 4,05 (s, 3H); 7,40 (dd (J=9,39, 3,91 Hz) 1H); 7,55 (dd, J=10,37, 9,39 Hz, 1H); 8,00 (dd, J=5,09, 0,78 Hz, 1H); 9,05 (d, J=5,09 Hz, 1H); 9,48 (d, J=0,78 Hz, 1H).

Dissolve-se o sólido B (14,0 g) em 140 ml de cloreto de metileno e elimina-se a porção insolúvel mediante filtração. Aplica-se a solução de cloreto de metileno a uma cromatografia de coluna sobre gel de sílica (630 g), que se elui à pressão ambiente com cloreto de metileno. Quando as bandas cromatográficas amarelas aparecem bem separadas elui-se a coluna com misturas de cloreto de metileno/acetato de etilo desde 10/1 até 8/2, até 1/1 para se obter uma mistura a 94/6

(avaliação por HPLC) de 9-metoxi-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 6-metoxi-9-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona, respectivamente, (6,50 g).

P.F.: 168-170°C.

Exemplo Preparativo 9

- a) 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mistura a 1/1: reacção em pequena escala)

Agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto uma mistura de 9-fluoro-6-metoxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (0,072 g) e 0,112 g de tricloreto de alumínio em 40 ml de cloreto de metileno anidro. Adiciona-se uma outra porção de 0,190 g de cloreto de alumínio e deixa-se reagir a mistura a refluxo durante 1,5 horas e à temperatura ambiente durante a noite. A seguir à adição de 15 ml de salmoura separa-se a fase aquosa e extrai-se com cloreto de metileno (3 x 5 ml). Seca-se as soluções orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio anidro e elimina-se o solvente mediante destilação sob pressão reduzida para se obter uma mistura a cerca de 1:1 (0,070 g) de 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mancha amarela com movimento mais lento sobre a placa de gel de sílica em cromatografia em camada fina, eluente cloreto de metileno/acetato de etilo a 70/30) e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mancha amarela com movimento mais rápido no sistema cromatográfico anterior) que se utiliza sem purificação ulterior na fase seguinte.

A 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona tem o seguinte espectro de RMN¹H (CDCl₃): 7,38 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,09 (dd, 1H); 9,15 (d, 1H); 9,57 (d, 1H); 12,56 (s, 1H).

A 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona tem o seguinte espectro de RMN¹H (CDCl₃): 7,91 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,07 (dd, 1H); 9,13 (d, 1H); 9,58 (d, 1H); 12,95 (s, 1H).

b) 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mistura a 9/1: preparação multigrama):

Adiciona-se 19,05 g de cloreto de alumínio de uma só vez a uma solução agitada a refluxo de 6-metoxi-9-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona (7,20 g) em 432 ml de cloreto de metileno. Após refluxo durante 4 horas arrefece-se a mistura reaccional e despeja-se em 1300 ml de água. Adiciona-se 200 ml de cloreto de metileno e após agitação durante 10 minutos separa-se a fase orgânica. Satura-se a solução aquosa com NaCl e extrai-se ainda com 3 x 400 ml de cloreto de metileno. Lava-se as soluções orgânicas reunidas com 1 000 ml de salmoura, seca-se e elimina-se o solvente mediante evaporação rotativa. Cristaliza-se 6,5 g do sólido castanho obtido a partir de 65 ml de acetato de etilo/n-hexano a 1/1 para se obter uma mistura a 9/1 (avaliação por RMN¹H) de 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona, respectivamente, (6,00 g).

P.F.: fusão parcial a 179-181°C; fusão completa a 193-195°C.

Exemplo Preparativo 10

a) 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mistura a 1/1: preparação em pequena escala)

Dissolve-se em 2 ml de piridina anidra a mistura a 1:1 de 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-

-5,10-diona, do Exemplo Preparativo 9a, (0,060 g) e adiciona-se 0,095 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo. Após agitação à temperatura ambiente durante uma hora, adiciona-se 0,25 ml de trietilamina e prossegue-se a agitação durante mais uma hora. Concentra-se a mistura reaccional até praticamente à secura e distribui-se entre HCl 1 N (4 ml) sulfato de amónio a 20% (6 ml) e 10 ml de acetato de etilo. Separa-se a fase aquosa, extrai-se com acetato de etilo (3 x 5 ml) e elimina-se. Seca-se as soluções orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se até à secura para se obter uma mistura a cerca de 1:1 (0,095 g) de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona que se utiliza sem purificação ulterior na fase seguinte.

Pode obter-se os compostos puros individuais mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica desta mistura (eluente: cloreto de metileno/n-hexano/acetato de etilo desde 50/45/5 até 50/40/10 v/v/v) e têm os seguintes dados analíticos:

9-cloro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona: P.F. 173-174°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 7,35 (d, 2H); 7,50-7,57 (m, 2H); 7,82-7,94 (m, 3H); 9,08 (d, 1H); 9,48 (s, 1H).

9-cloro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona:

P.F.: 180-181°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,45 (s, 3H); 7,35 (d, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,78-7,91 (m, 4H); 9,07 (d, 1H); 9,48 (s, 1H).

b) 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona (mistura a 9/1: preparação multigrama):

Adiciona-se 8,20 ml de trietilamina a uma suspensão agitada a 9/1 de 9-fluoro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-hidroxibenzo[g]isoquinolina-5,10-diona, respectivamente, do Exemplo Preparativo 9b (5,53 g) e 8,47 ml de cloreto de p-tolueno-sulfonilo em 166 ml de cloreto de metileno. Deixa-se a solução violeta avermelhada assim obtida à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 1 hora e despeja-se então em 500 ml de água. Separa-se a fase orgânica e extrai-se ainda a solução aquosa com 100 ml de cloreto de metileno. Seca-se as soluções orgânicas reunidas (Na_2SO_4) e concentra-se até à secura. Suspende-se o sólido obtido em n-hexano (100 ml) durante 1 hora e filtra-se para se obter uma mistura a 9:1 (avaliação por RMN^1H) de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, respectivamente, (8,85 g).

P.F.: 156-158°C.

Exemplo Preparativo 11

Ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico e ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico

Adiciona-se gota a gota por meio de uma seringa a uma solução agitada de 1-cloro-4-fluorobenzeno (0,97 g) em THF (70 ml) à temperatura de -75°C sec.-butil-lítio (1,3 M em ciclo-hexano; 6,0 ml) que se mantém sob atmosfera de azoto. Após agitação durante mais 30 minutos, transfere-se a mistura amarela, gota a gota, através de uma cânula encamisada para uma mistura agitada de anidrido do ácido

piridina-3,4-dicarboxílico (1,00 g) em THF (100 ml) à temperatura de -78°C sob uma atmosfera de azoto. Deixa-se aquecer a solução amarela pálida até -20°C durante 4 horas. Elimina-se o THF sob pressão reduzida. Dissolve-se o sólido amarelo obtido em 10 ml de água, arrefece-se até 0°C , acidifica-se com HCl diluído num banho de gelo e isola-se o precipitado resultante mediante filtração. Por aquecimento do sólido branco com 30 ml de acetona, permanece 0,095 g de um material insolúvel que, por análise de RMN^1H é uma mistura a 94/4 do ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico e do ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico, respectivamente.

P.F.: $289-291^{\circ}\text{C}$.

Após centrifugação, elimina-se o sobrenadante e submete-se a evaporação rotativa para se obter cristais de uma mistura a 94/6 (por análise de RMN^1H) de ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico e de ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico, respectivamente (0,947 g).

P.F. $236-237^{\circ}\text{C}$.

A sublimação de 0,025 g desta mistura a $180-205^{\circ}\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$ permite obter um sólido branco com uma razão de 98/2 de ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico e ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico, respectivamente (20 mg).

Ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico: RMN^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9/1): 6,96 (m, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,86 (m, 1H); 8,76 (d, 1H); 9,18 (s, 1H).

Ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico: RMN^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,37 (m, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,83 (d, 1H); 8,77 (s, 1H); 8,90 (d, 1H).

Exemplo Preparativo 12

Ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzil)-nicotínico

Adiciona-se 0,75 g do par zinco-cobre a uma mistura agitada de ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-nicotínico e de ácido 3-(5-cloro-2-fluorobenzoil)-isonicotínico do Exemplo Preparativo 11 (numa base molar de 94/6; 0,60 g) em ácido fórmico a 75%. Agita-se a mistura reaccional exotérmica e efervescente durante 15 minutos antes de se aquecer à temperatura de 80°C durante 2 horas. Após arrefecimento até 40°C, filtra-se a mistura através de uma ampola de vidro sinterizado. Lava-se o sólido com ácido fórmico a 75% (1 x 5 ml) e com acetato de etilo (2 x 5 ml). Concentra-se a mistura mediante evaporação rotativa até cerca de 2 ml. Dissolve-se o óleo laranja em 3 ml de HCl 0,5 N e extrai-se com acetato de etilo (3 x 10 ml), depois satura-se com NaCl e extrai-se com acetato de etilo/1,2-dimetoxietano (2 x 5 ml). Seca-se os extractos reunidos com Na₂SO₄ e elimina-se os solventes mediante evaporação rotativa para se obter uma espuma amarela. Recristaliza-se 0,541 g de espuma em 1 ml de acetonitrilo quente para se obter o ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzil)-nicotínico (0,142 g).

P.F.: 174-176°C.

RMN¹H (CDCl₃/CD₃OD 9/1): 4,43 (s, 2H); 6,79 (m, 1H); 6,86 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,11 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 9,12 (s, 1H).

Exemplo Preparativo 13

9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona

Adiciona-se ácido sulfúrico fumante (30% SO₃; 0,31 ml) a ácido 4-(5-cloro-2-fluorobenzil)-nicotínico do Exemplo Preparativo 12. Aquece-se rapidamente a mistura escura até 130°C durante 10 minutos num balão equipado com um tubo de secagem cheio com algodão. Após arrefecimento até à temperatura ambiente,

extingue-se a mistura reaccional com 3 g de gelo e extrai-se com cloreto de metileno (4 x 7 ml). Seca-se os extractos reunidos com Na_2SO_4 e elimina-se o solvente mediante evaporação rotativa para se obter a 9-cloro-6-fluoro-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona sob a forma de um sólido amarelo (0,045 g; rendimento 82%).

P.F.: 204-206°C.

RMN^1H (CDCl_3): 7,45 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,98 (d, 1H); 9,08 (d, 1H); 9,49 (s, 1H).

Exemplo 1

5-(p-toluenosulfoniloxi)-2-metilisoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Dissolve-se a mistura da 1:1 de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]iso-quinolina-5,10-diona e de 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 10a, (0,041 g) em 2 ml de piridina anidra e adiciona-se uma solução 1M recentemente preparada de N-metil-hidrazina em piridina (0,183 ml). Após agitação durante três horas à temperatura ambiente concentra-se a mistura reaccional até à secura e adiciona-se 5 ml de água, 5 ml de uma solução saturada de NaH_2PO_4 e extrai-se várias vezes com 50 ml de cloreto de metileno. Seca-se as soluções orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio anidro e elimina-se o solvente sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo obtido mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: cloreto de metileno/acetato de etilo 90/10 v/v (50 ml), em seguida 75/25 (50 ml), em seguida 60/40 (50 ml) e finalmente 40/60 (50 ml) para se obter a 2-metil-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona.

RMN^1H (CDCl_3): 2,42 (s, 3H); 4,25 (s, 3H); 7,33 (d, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,95 (d, 2H); 8,07 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,50 (s, 1H).

Exemplo 2

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Sob atmosfera de azoto adiciona-se uma solução de 2-(dimetilaminoetil)-hidrazina (J. Med. Chem. 7, 493, 1964) (1,86 g) em 0,6 ml de THF anidro durante 30 minutos a uma mistura agitada a 9:1 de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e de 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 10b (2,4 g) em THF (24 ml) contendo N,N-di-isopropiletilamina (1,10 ml). Tem lugar uma reacção ligeiramente exotérmica e a temperatura da reacção sobe de 20°C para 25°C. Após uma hora à temperatura ambiente despeja-se a mistura reaccional em 240 ml de água e agita-se a suspensão obtida durante 30 minutos. Separa-se o sólido mediante aspiração, lava-se com água e seca-se à temperatura de 40°C para se obter a 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (1,44 g).

P.F.: 139-141°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,35 (s, 6H); 2,45 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,95 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,55 (s, 1H).

Exemplo 3

2-[2-(N-butoxicarbonilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Prepara-se a 2-(N-terc.-butoxicarbonilaminoetil)-hidrazina mediante reacção da N-t-butoxicarbonil-2-cloro-etilamina com hidrazina seguindo um processo adaptado a partir de J. Med. Chem. 7, 493, (1964). Sob atmosfera de azoto adiciona-

-se durante 30 minutos uma solução de (2-N-terc.-butoxicarbonilaminoetil)-hidrazina (9,2 g) em 10 ml de THF anidro a uma mistura agitada a 9:1 de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e de 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 10b (3,0 g) em THF (25 ml) contendo N,N-di-isopropietilamina (1,38 ml). Tem lugar uma reacção ligeiramente exotérmica e a temperatura da reacção sobe de 21°C para 24°C. Após agitação durante uma hora à temperatura ambiente isola-se o precipitado obtido com aspiração, lava-se com THF/n-hexano 1/1 (15 ml) e seca-se à temperatura de 40°C sob vazio, para se obter a 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (1,33 g).

P.F.: 206-208°C.

RMN¹H (CDCl₃): 1,4 (s, 9H); 2,45 (s, 3H); 3,75 (q, 2H); 4,70 (t, 2H); 4,92 (br, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,95 (d, 2H); 8,09 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 9,50 (s, 1H).

Exemplo 4

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona

Despeja-se gota a gota uma solução de 2-[(2-hidroxietilamino)-etil]-hidrazina (J. Het. Chem. 26, 85, (1989); 0,179 g) em 0,5 ml de etanol absoluto a uma solução agitada da mistura a 9:1 de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e de 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfoniloxi)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 10b (0,200 g) em THF (2,0 ml) contendo trietilamina (0,073 ml). Após agitação durante duas horas à temperatura ambiente adiciona-se uma quantidade adicional de 2-[(2-hidroxietilamino)-etil]-hidrazina (0,179 g) em 0,5

ml de etanol absoluto e decorridas mais duas horas concentra-se a mistura reaccional até um volume de cerca de 1 ml. Adiciona-se 20 ml de água e deixa-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Isola-se o precipitado mediante filtração com aspiração, seca-se sob vazio à temperatura de 40°C e finalmente suspende-se em acetato de etilo à ebulição para se obter a 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,060 g).

P.F.: 131-133°C.

RMN¹H (DMSO-d₆/D₂O): 2,45 (s, 3H); 2,62 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,75 (d, 2H); 7,95 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,40 (s, 1H).

Exemplo 5

Preparação das 2-(aminoalquil)-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onas

Utilizando o processo dos exemplos 1-4, obtém-se os compostos seguintes mediante reacção das misturas de 9-fluoro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona e de 9-cloro-6-(p-tolueno-sulfonilo)-benzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 10, com uma hidrazina substituída escolhida de entre o grupo que consiste em 2-(dietilaminoetil)-hidrazina [J. Med. Chem., 7, 493, (1964)], 3-dimetilaminopropil-hidrazina [J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)], 2-aminoetil-hidrazina [J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)], 2-(metilaminoetil)-hidrazina, 2-hidroxietil-hidrazina, 3-aminopropil-hidrazina [J. Het. Chem. 23, 1491, (1986)]; 2-[2-(dietilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[3-(dimetilamino)-propil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-(amino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-(metilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[3-(amino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona.

Exemplo 6

5-cloro-2metilisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona

Adiciona-se gota a gota no decurso de 2 minutos uma solução de metil-hidrazina (0,76 M; 0,021 g) em 0,6 ml de piridina a uma solução agitada de 9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 13 em 0,5 ml de piridina arrefecida com um banho de gelo. Aparece um precipitado amarelo na solução escura após 6 minutos. Decorridas 1,3 horas reduz-se a mistura reaccional até metade do seu volume através de uma corrente suave de azoto e extingue-se com 5 g de gelo. Isola-se o precipitado amarelo pálido mediante filtração com aspiração, lava-se com água gelada (2 x 1 ml) e seca-se sob vazio. Purifica-se o sólido amarelo mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: clorofórmio/metanol 96/4 v/v) para se obter a 5-cloro-2-metilisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona (0,033 g; rendimento 71%) sob a forma de um sólido amarelo.

P.F.: 244-245°C.

RMN¹H (CDCl₃): 4,25 (2, 3H); 7,59 (dd, 2H); 7,92 (d, 1H); 8,84 (d, 1H); 9,55 (s, 1H).

Exemplo 7

Preparação das 2-(aminoalquil)-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onas

Utilizando o processo do Exemplo 6 obtém-se os compostos seguintes mediante reacção da 9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5,10-diona do Exemplo Preparativo 13 com uma hidrazina substituída escolhida de entre grupo que consiste em (2-N-terc.-butoxicarbonilaminoetil)-hidrazina, 2-(dimetilaminoetil)-hidrazina [J. Med. Chem., 7, 493, (1964)], 2-(dietilaminoetil)-hidrazina [J. Med. Chem., 7, 493, (1964)], 2-[(2-hidroxietilamino)-etil]-hidrazina [J. Het. Chem., 26, 85, (1989)], 3-dimetilaminopropil-hidrazina [J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)], 2-amino-etil-hidrazina [J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)], 2-(metilaminoetil)-hidrazina, 2-hidroxetil-hidrazina, 3-aminopropil-hidrazina [J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)]; 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona; P.F.: 226-228°C.

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 1,30 (s, 9H); 3,58 (t, 2H); 4,63 (t, 2H); 7,54 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 8,70 (d, 1H); 9,40 (s, 1H).

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: 160-161°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,32 (s, 6H); 2,95 (t, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H); 8,88 (d, 1H); 9,60 (s, 1H);

2-[2-(dietilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-(dietilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: 148-152,5°C.

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,75 (t, 2H); 3,43 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 4,63 (t, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,98 (dd, 1H); 8,73 (d, 1H); 9,40 (s, 1H);

2-[3-(dimetilamino)-propil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

- 2-[2-(aminoetil)-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;
2-[2-(metilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;
2-[2-(hidroxi)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;
2-[3-(amino)-propil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona.

Exemplo 8

5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-metilisoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Adiciona-se uma solução 1M de N,N-dimetiletilenodiamina em piridina (0,10 ml) a uma suspensão agitada de 2-metil-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,02 g) em 2 ml de piridina anidra. Após agitação à temperatura ambiente durante uma hora aquece-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C durante 13 horas enquanto se adicionam outras quantidades de uma solução de N,N-dimetiletilenodiamina (0,1; 0,05; 0,05 ml) após 2, 4 e 11 horas, respectivamente. Elimina-se a piridina e a N,N-dimetiletilenodiamina em excesso mediante destilação sob pressão reduzida e distribui-se o resíduo obtido entre CH₂Cl₂ (50 ml) e 10 ml de salmoura à qual se adicionou 1 ml de uma solução saturada de NaHCO₃. Seca-se a solução orgânica sobre Na₂SO₄ anidro e elimina-se o solvente mediante destilação. Purifica-se o resíduo laranja obtido mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluente: CHCl₃/MeOH 95/5 (30 ml) seguido por CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90/15/0,5 (50 ml) para se obter a 2-metil-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,011 g) sob a forma de um sólido cor laranja avermelhado.

P.F.: 208-215°C (dec.).

RMN¹H (CDCl₃): 2,40 (2, 3H); 2,75 (t, 2H); 3,57 (q, 2H); 4,25 (s, 3H); 6,97 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,79 (d, 1H); 9,30 (br.t, 1H); 9,62 (d, 1H).

Exemplo 9

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona

Aquece-se à temperatura de 80°C durante 1 hora e 30 minutos sob atmosfera de azoto uma solução de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 2 (0,463 g) e 2-(dimetilamino)-etilamina (0,80 ml) em 4,63 ml de piridina anidra. Concentra-se então a solução até à secura e distribui-se o residuo escuro obtido entre 30 ml de salmoura e acetato de etilo (4 x 25 ml). Seca-se as soluções orgânicas reunidas sobre Na₂SO₄ e concentra-se até cerca de 3 ml. Após adição de 12 ml de n-hexano e agitação durante uma hora isola-se o precipitado mediante filtração com aspiração e seca-se à temperatura de 40°C sob vazio para se obter a 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,23 g).

P.F.: 150-152°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,32 (s, 6H); 2,40 (s, 6H); 2,70 (t, 2H); 2,95 (t, 2H); 3,60 (q, 2H); 4,65 (t, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,30 (br, 1H); 9,65 (s, 1H).

Exemplo 10

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Aquece-se à temperatura de 80°C uma suspensão de 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfoniloxi)-isoquino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 3 (0,535 g) e N-(terc.-butoxicarbonil)-etilenodiamina (preparada de acordo com Synt. Comm., 20, 2559, (1990); 1,12 g) em 5,35 ml de

piridina anidra. Mantém-se a solução escura obtida a esta temperatura durante 5 horas, depois concentra-se até à secura e distribui-se entre 30 ml de salmoura e 2+x 25 ml de acetato de etilo. Separa-se o sólido laranja amarelo insolúvel na mistura bifásica mediante filtração com aspiração e seca-se à temperatura de 40°C sob vazio (0,43 g).

Purifica-se 0,60 g deste material mediante cromatografia de coluna (SiO_2 ; eluente cloreto de metileno/metanol desde 90/10 até 70/30 v/v). Reúne-se as fracções que contêm o produto e concentra-se até cerca de 20 ml e separa-se a 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)etil]-5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona sob a forma de cristais vermelho-laranja (0,45 g).

P.F.: 211-213°C.

RMN¹H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ 9/1): 1,3 (s, 9H); 1,4 (s, 9H); 3,32 (q, 2H); 3,58 (m, 4H); 4,58 (t, 2H); 6,20 (br, 1H); 6,40 (br, 1H); 7,05 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 9,20 (br, 1H); 9,49 (s, 1H).

Exemplo 11

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

Aquece-se à temperatura de 80°C uma suspensão de 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,056 g) e 2-(dimetilamino)-etilamina (0,080 ml) em 0,50 ml de piridina anidra. Mantém-se a solução escura obtida a esta temperatura durante 1 hora e depois deixa-se à temperatura ambiente durante a noite. Separa-se o precipitado escuro obtido mediante filtração com aspiração e purifica-se mediante cromatografia

de coluna (SiO₂; eluente acetato de etilo e em seguida cloreto de metileno/metanol 9/0,5 v/v) para se obter a 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,024 g) sob a forma de um sólido vermelho-laranja.

P.F.: 225-227°C (a partir de cloreto de metileno).

RMN¹H (CDCl₃): 1,43 (s, 9H); 2,40 (s, 6H); 2,7 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 3,78 (m, 2H); 4,65 (t, 2H); 5,23 (br.m, 1H); 6,87 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 8,28 (dd, 1H); 8,76 (d, 1H); 9,6 (s, 1H).

Exemplo 12

Isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-onas

Seguindo os processos dos Exemplos 8-11, prepara-se os compostos seguintes mediante reacção de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplos 2, 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 3 ou 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-(p-tolueno-sulfonilo)-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 4 com a amina escolhida apropriadamente:

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 3,25 (m, 6H); 3,61 (t, 4H); 3,71 (m, 4H); 3,98 (q, 2H); 4,65 (t, 2H); 5,31 (br, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,30 (br, 1H); 9,69 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[3-(amino)-propil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 2,05 (m, 2H); 3,18 (m, 4H); 3,58 (t, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,78 (q, 2H); 4,62 (t, 2H); 5,20 (br, 3H); 7,10 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,15 (br, 1H); 9,30 (t, 1H); 9,71 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(amino)-etyl]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 3,20 (m, 4H); 3,58 (t, 2H); 3,66 (t, 2H); 3,86 (q, 2H); 4,61 (t, 2H); 5,15 (br, 3H); 7,12 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,15 (br, 1H); 9,30 (t, 1H); 9,71 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(metilamino)-etyl]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 2,61 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,67 (t, 2H); 3,88 (q, 2H); 4,65 (t, 2H); 5,10 (t, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,81 (d, 1H); 8,99 (br, 2H); 9,35 (t, 1H); 9,66 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl-amino)-etyl]-5-[[2-(2-(dimetilamino)-etyl)-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 2,42 (s, 6H); 2,75 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 3,58 (q, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,68 (t, 2H); 4,61 (t, 2H); 5,15 (t, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,11 (br, 1H); 9,35 (t, 1H); 9,65 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etyl]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 1,40 (s, 9H); 3,31 (m, 4H); 3,52 (q, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,71 (t, 2H); 7,03 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,21 (dd, 1H); 8,76 (d, 1H); 9,61 (s, 1H).

2-[2-[(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-
-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 1,45 (s, 9H); 3,18 (m, 4H); 3,73 (q, 2H); 3,80 (m, 4H);
4,67 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,25 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,60 (s, 1H).

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 2,30 (s, 6H); 2,91 (m, 4H); 3,08 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,75 (m,
2H); 4,60 (t, 2H); 6,90 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,25 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,45 (br,
1H); 9,60 (s, 1H).

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-
-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,30 (s, 6H); 2,95 (t, 2H); 3,13 (t, 2H); 3,65 (t, 2H);
4,58 (t, 2H); 7,04 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,18 (dd, 1H); 8,66 (d, 1H); 9,51 (s, 1H).

Exemplo 13

5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-metilisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona

Adiciona-se 5-cloro-2-metilisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 6 (0,013 g) a 2-(dimetilamino)-etilamina (0,34 ml). Aquece-se rapidamente a refluxo durante 1 hora a mistura amarela. Elimina-se a diamina em excesso a partir da solução laranja através de uma corrente suave de azoto. Purifica-se a mistura laranja obtida mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica com uma eluição gradiente (1% de metanol/clorofórmio (25 ml), 2% de metanol/clorofórmio (25 ml), 4% de metanol/clorofórmio (25 ml), 8% de metanol/clorofórmio (25 ml), 12% de metanol/clorofórmio (25 ml), 16% de metanol/clorofórmio (25 ml), 24% de metanol/clorofórmio (50 ml) para se obter a 5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-

-metilisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona (0,010 g) sob a forma de um sólido laranja avermelhado.

P.F.: 212-216°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,36 (s, 6H); 2,69 (t, 2H); 3,54 (q, 2H); 4,21 (s, 3H); 6,91 (d, 1H); 7,54 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,79 (d, 1H); 9,19 (br, 1H); 9,67 (s, 1H).

Exemplo 14

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona

Sob atmosfera de azoto adiciona-se N,N-dimetiletilenodiamina (1,79 ml) a uma solução agitada de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona (0,539 g) em 6,80 ml de piridina e aquece-se a solução resultante à temperatura de 80°C durante 12 horas. Elimina-se a piridina e a N,N-dimetiletilenodiamina em excesso por evaporação rotativa e purifica-se o resíduo obtido mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluindo em primeiro lugar com cloreto de metileno, em seguida com cloreto de metileno/metanol a 95/5 e finalmente com cloreto de metileno/metanol/amoníaco concentrado desde 95/5/0,5 até 95/5/1 v/v/v. Reúne-se as fracções que contêm o produto amarelo desejado e evapora-se os solventes no evaporador rotativo. Cristaliza-se 0,529 g do resíduo obtido em éter diisopropílico para se obter a 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona sob a forma de um pó amarelo (0,291 g).

P.F.: 110-111°C.

RMN¹H (CDCl₃): 2,31 (s, 6H); 2,38 (s, 6H); 2,71 (t, 2H); 2,92 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,30 (br.t., 1H); 9,71 (s, 1H).

Exemplo 15

Isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-onas

Utilizando os processos dos Exemplos 13 ou 14, prepara-se os compostos seguintes mediante reacção de 2-[2-N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona, 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona, ou 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-cloroisoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 7:

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: 211-213°C.

RMN¹H (CDCl₃): 1,40 (s, 9H); 1,46 (s, 9H); 3,55 (q, 2H); 3,65 (q, 2H); 3,77 (q, 2H); 4,69 (t, 2H); 5,55 (br, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,93 (dd, 1H); 8,70 (d, 1H); 9,10 (br.t, 1H); 9,38 (s, 1H).

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

(reacção realizada à temperatura de 50°C no seio de DMSO como solvente)

P.F.: 221-222°C.

RMN¹H (CDCl₃): 1,43 (s, 9H); 3,13 (t, 2H); 3,58 (q, 2H); 3,75 (q, 2H); 3,67 (t, 2H); 5,05 (br, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,60 (d, 1H); 9,30 (br, 1H); 9,75 (s, 1H).

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-
isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 1,48 (s, 9H); 3,25 (m, 4H); 3,74 (q, 2H); 3,80 (m, 4H);
4,68 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 8,09 (dd, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,75 (s, 1H).

2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-
[5,6,8-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 1,44 (s, 9H); 2,31 (s, 6H); 2,75 (t, 2H); 3,68 (q, 2H); 3,75 (q, 2H);
4,68 (t, 2H); 5,10 (br.m., H); 7,03 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H);
9,33 (br.t., 1H); 9,71 (s, 1H).

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-
-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,40 (s, 6H); 2,95 (t, 2H); 3,23 (m, 4H); 3,82 (m, 4H);
4,70 (t, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,13 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,70 (s, 1H).

2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-
-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃): 2,39 (s, 6H); 2,95 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,68 (q, 2H); 4,68 (t, 2H);
7,00 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,12 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,33 (br.t., 1H); 9,72 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-5-[[2-(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-isoquino-
[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: 148-151°C.

RMN¹H (D₂O): 2,75 (m, 6H); 2,95 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,70 (m, 4H); 4,05 (m,
2H); 6,10 (d, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,95 (d, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,97 (t, 2H); 3,30 (m, 4H); 3,68 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,66 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 8,83 (d, 1H); 9,76 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[3-(amino)-propil]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,09 (m, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,30 (m, 4H); 3,53 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 4,66 (t, 2H); 7,71 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,68 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(metilamino)-etyl]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,48 (s, 3H); 2,83 (t, 2H); 3,28 (m, 4H); 3,58 (t, 2H); 3,83 (t, 2H); 4,67 (t, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,67 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(dimetilamino)-etyl]-amino]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 2,31 (s, 6H); 2,72 (t, 2H); 3,33 (m, 4H); 3,57 (t, 2H); 3,87 (t, 2H); 4,71 (t, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 8,09 (dd, 1H); 8,81 (d, 1H); 9,70 (s, 1H).

2-[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etyl]-5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etyl]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 1,41 (s, 9H); 3,29 (m, 4H); 3,56 (t, 2H); 3,79 (t, 2H); 3,83 (t, 2H); 4,68 (t, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,08 (dd, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,68 (s, 1H).

Exemplo 16

Eliminação do grupo protector t-butoxicarbonilo

Sob atmosfera de azoto despeja-se gota a gota uma solução etanólica de HCl anidro (5N; 0,40 ml) em uma suspensão agitada de 2-[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-5-[[2-(N-terc.-butoxicarbonilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 10 (0,104 g) em 2,1 ml de etanol absoluto. Observa-se uma dissolução inicial do material de partida seguida pela precipitação de um sólido vermelho escuro durante a adição do HCl etanólico. Volta a dissolver-se este sólido em etanol absoluto e aquece-se a solução até 40°C durante 2 horas e 30 minutos. Observa-se a formação gradual de um precipitado vermelho-amaranto durante o aquecimento. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adiciona-se 10 ml de éter dietílico e isola-se o precipitado mediante filtração com aspiração sob atmosfera de azoto, para se obter o tricloridrato de 2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,070 g).

P.F.: 247-250°C.

RMN¹H (D₂O): 3,40 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,95 (t, 2H); 4,87 (t, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H); 9,10 (s, 2H).

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ (E_{1%}) = 230 nm (650 cm); 240 nm (555 cm); 370 nm (244 cm); 591 nm (342 cm).

Exemplo 17

Seguindo o processo do Exemplo 16, prepara-se os compostos seguintes sob a forma do sal tricloridrato a partir dos derivados apropriados N-terc.-butoxicarbonílicos dos Exemplos 11, 12, 14 ou 15:

2-[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (D₂O): 3,07 (t, 2H); 3,39 (m, 4H); 3,69 (t, 2H); 3,88 (t, 2H); 4,83 (t, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,78 (d, 1H); 9,15 (s, 1H).

2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

RMN¹H (D₂O): 3,28 (t, 2H); 3,31 (m, 4H); 3,85 (m, 4H); 4,90 (t, 2H); 7,03 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,35 (dd, 1H); 8,72 (d, 1H); 9,77 (s, 1H).

2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: 224°C (dec.).

RMN¹H (D₂O): 3,00 (s, 6H); 3,60 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 4,07 (t, 2H); 4,07 (t, 2H); 4,93 (t, 2H); 7,20 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,43 (dd, 1H); 8,77 (d, 1H); 9,43 (s, 1H).

UV (HCl 0,1 N): λ_{max} (E_{1%}) = 236 nm (485 cm); 382 nm (205 cm); 507 nm (232 cm).

2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-[(amino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

P.F.: > 260°C.

RMN¹H (D₂O): 3,42 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 4,00 (t, 2H); 5,05 (t, 2H); 7,32 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,87 (d, 1H); 9,55 (s, 1H).

UV /HCl 0,1 N): λ_{max} (E_{1%}) = 245 nm (622 cm); 275 nm (181 cm); 351 nm (258 cm); 472 nm (327 cm); 494 nm (353 cm).

2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-(amino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

Exemplo 18

Dimaleato de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona

Adiciona-se uma solução de 0,030 g de ácido maleico em 0,4 ml de etanol absoluto a uma solução agitada de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona do Exemplo 12 (0,030 g) em 1,5 ml de etanol absoluto mantido à temperatura de 50°C. Terminada a adição mantém-se a mistura reaccional à temperatura de 50°C durante 3 minutos e deixa-se em seguida arrefecer até à temperatura ambiente. Decorrida uma hora filtra-se o material cristalino vermelho-amaranto que se separa, lava-se com etanol e seca-se sob vazio à temperatura de 40°C para se obter o dimaleato de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona (0,029 g).

P.F.: 175-175,5°C.

RMN¹H (D₂O): 3,00 (s, 6H); 3,40 (t, 2H); 3,80 (t, 2H); 3,93 (t, 2H); 4,90 (t, 2H); 6,00 (s, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 9,00 (s, 1H).

UV (HCl 0,1N): $\lambda_{\max}$ (E_{1%}) = 236 nm (436 cm); 382 nm (169 cm); 507 nm (190 cm).

Exemplo 19

Seguindo o processo do Exemplo 18, prepara-se os seguintes sais maleato mediante salificação das isoquinoindazol-6(2H)-onas apropriadas com ácido maleico:

Dimaleato de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

P.F.: 189-191°C.

RMN¹H (DMSO-d₆): 2,88 (s, 12H); 3,37 (t, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,95 (q, 2H); 5,01 (t, 2H); 6,00 (s, 4H); 7,38 (d, 1H); 8,20 (dd, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,20 (br.t., 1H); 9,55 (s, 1H).

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ (E_{1%}) = 368 nm (154 cm); 469 nm (206 cm); 490 nm (211 cm).

Dimalato de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino-
[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona

P.F.: 142-146°C.

RMN¹H (D₂O): 3,00 (s, 6H); 3,05 (s, 6H); 3,60 (t, 2H); 3,92 (t, 2H); 4,08 (t, 2H); 5,07 (t, 2H); 6,15 (s, 4H); 7,20 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,75 (d, 1H); 9,30 (s, 1H).

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ (E_{1%}) = 292 nm (108 cm); 352 nm (133 cm); 476 nm (215 cm).

Dimalato de 2-[2-(dimetilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-*etil*)-amino]-etil]-amino]-
-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona

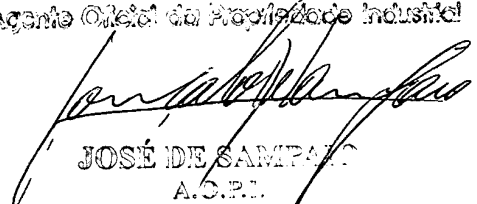
P.F.: 156-157°C.

RMN¹H (D₂O): 3,05 (s, 6H); 3,30 (m, 2H); 3,54 (t, 2H); 3,88 (m, 4H); 4,03 (t, 2H); 4,96 (t, 2H); 6,00 (s, 4H); 7,00 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 8,53 (d, 1H); 9,05 (s, 1H).

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ (E_{1%}) = 368 nm (1057 cm); 491 nm (210 cm).

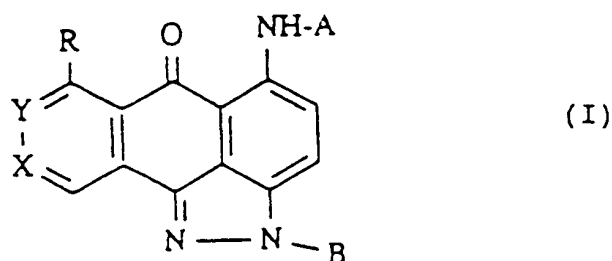
Lisboa, 4 de Julho de 2001

 © Agente Oficial da Propriedade Industrial


JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 199, 1.º D.C.
1259-063 LISBOA

Reivindicações

1. Composto de fórmula geral (I):



na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil;

um dos símbolos X e Y representa um átomo de carbono e o outro um átomo de azoto, com a condição de quando o símbolo Y representa um átomo de azoto, o símbolo R representa um átomo de hidrogénio;

os símbolos A e B são iguais ou diferentes e representam, cada um, um grupo alquilo C₁-C₁₀ ou fenilalquilo; alquilo C₂-C₁₀ comportando um ou dois substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em OR₁ e NR₂R₃; alquilo C₂-C₁₀ interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral -NR₄-, e o referido grupo alquilo C₂-C₁₀ encontra-se eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH) ou NR₂R₃;

o símbolo R₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo, -S(O₂)R₅, alquilo C₂-C₆ eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral NR₂R₃;

os símbolos R₂ e R₃ podem ser iguais ou diferentes e representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₁₀, fenilalquilo, fenilo, alquilo C₂-C₁₀ substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH), ou os símbolos R₂ e R₃ considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel etilenimina ou um anel heterocíclico aromático ou não aromático

pentagonal ou hexagonal que contém eventualmente outros heteroátomos tais como enxofre, oxigénio ou azoto;

o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_2-C_{10} , alquilo C_2-C_{10} substituído por NR_2R_3 , fenilaquilo, fenilo;

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} ou fenilaquilo; em que o grupo fenilo significa anéis fenilo que podem conter eventualmente um ou dois substituintes escolhidos de entre grupos alquilo C_1-C_4 , CF_3 , átomos de halogéneo, grupos nitro, amino, acetilamino, formilamino, dimetilamino, dietilamino, hidroxí, metoxi e etoxi, e

em que o símbolo fenilalquilo representa de preferência um grupo benzilo e 4-metoxi-benzilo, encontrando-se os compostos de fórmula geral (I) sob a forma de bases livres ou de sais com ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o referido anel heterocíclico é escolhido de entre o grupo que consiste em 1-imidazolilo, 1-pirrolilo, 1-tetra-hidropirrolilo, 1-pirazolilo, 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil)-piperazinilo e 1-(4-benzil)-piperazinilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo Y representa um átomo de carbono e o símbolo X representa um átomo de carbono.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo Y representa um átomo de azoto e o símbolo X representa um átomo de azoto.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio e os símbolos A e B são escolhidos, cada um,

independentemente, de entre o grupo que consiste em: $-(CH_2)_p-NH_2$, em que o símbolo p representa o número inteiro 2 ou 3; $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ em que o símbolo p tem os significados definidos antes e os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um grupo metilo; $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ em que o símbolo p tem os significados definidos antes e o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R_3 representa um grupo metilo; $-(CH_2)_p-OH$ em que o símbolo p tem os significados definidos antes;

$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$ em que os símbolos p e q representam, cada um, independentemente, um número inteiro escolhido de entre o grupo que consiste em 2 ou 3.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 escolhido de entre o grupo que consiste em 2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(2-amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

5-[(3-aminopropil)-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

5-[(2-aminoetil)-amino]-[2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-[(2-hidroxietil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino-[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

5-[(3-aminopropil)-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

5-[(2-aminoetil)-amino]-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

ES

5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[8,7,6-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetilamino)-etil]-isoquino[5,6,7-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

2-[2-aminoetil]-5-[[2-[(2-hidroximetil)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

2-[2-aminoetil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-aminoetil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[2-aminoetil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-
-ona;

2-[2-aminoetil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-
-ona;

2-[3-aminopropil]-5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

2-[3-aminopropil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[3-aminopropil]-5-[(2-amino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[3-aminopropil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-
-ona;

2-[3-aminopropil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-
-6(2H)-ona;

5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-2-[3-aminopropil]-isoquino[5,6,7-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

5-[[2-[(2-hidroxi)etil]-amino]-etil]-amino]-2-[2-aminoetil]-isoquino[5,6,7-cd]-
indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-metilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxietyl)-amino]-etil]-amino]-isoquino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(3-aminopropil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[(2-aminoetil)-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(metilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

2-[(2-metilamino)-etil]-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]-indazol-6(2H)-ona;

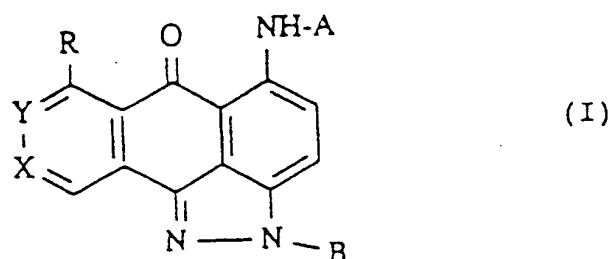
2-metil-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona;

2-metil-5-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-isoquino[5,6,7-cd]indazol-6(2H)-ona, sob a forma das suas bases livres e dos seus sais com ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

8. Composição farmacêutica apropriada para o tratamento de tumores em um paciente que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um diluente ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

9. Utilização dos compostos de acordo com a reivindicação 1 na preparação de um medicamento para o tratamento de tumores.

10. Processo para a síntese de um composto de fórmula geral (I):



na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil;
um dos símbolos X e Y representa um átomo de carbono e o outro um átomo de azoto, com a condição de quando o símbolo Y representa um átomo de azoto,
o símbolo R representa um átomo de hidrogénio;
os símbolos A e B são iguais ou diferentes e representam, cada um, um grupo alquilo C₁-C₁₀ ou fenilalquilo; alquilo C₂-C₁₀ comportando um ou dois substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em OR₁ e NR₂R₃; alquilo C₂-C₁₀ interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral -NR₄-, e o referido grupo alquilo C₂-C₁₀ encontra-se eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH) ou NR₂R₃;

o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , fenilo, [fenilalquilo], $-S(O_2)R_5$, alquilo C_2-C_6 eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 ;

os símbolos R_2 e R_3 podem ser iguais ou diferentes e representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , fenilalquilo, fenilo, alquilo C_2-C_{10} substituído por um ou dois grupos hidroxí (OH), ou os símbolos R_2 e R_3 considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel etilenimina ou um anel heterocíclico aromático ou não aromático pentagonal ou hexagonal que contém eventualmente outros heteroátomos tais como enxofre, oxigénio ou azoto;

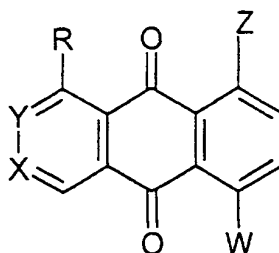
o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_2-C_{10} , alquilo C_2-C_{10} substituído por NR_2R_3 , fenilalquilo, fenilo;

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} ;

em que fenilo significa anéis fenilo que podem conter eventualmente um ou dois substituintes escolhidos de entre grupos alquilo C_1-C_4 , CF_3 , átomos de halogéneo, grupos nitro, amino, acetilamino, formilamino, dimetilamino, dietilamino, hidroxí, metoxi e etoxi, e

em que fenilalquilo representa de preferência benzilo e 4-metoxi-benzilo, compreendendo o referido método as fases de:

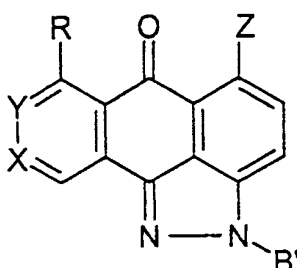
a) reacção dos compostos de fórmula geral (III)



na qual o símbolo Z representa um grupo OTs (representando o símbolo OTs o grupo p-tolueno-sulfoniloxi) ou um átomo de cloro e o símbolo W representa um átomo de flúor ou de cloro, com a condição de os símbolos Z e W não poderem representar simultaneamente um átomo de cloro, com uma hidrazina de fórmula geral (IV):



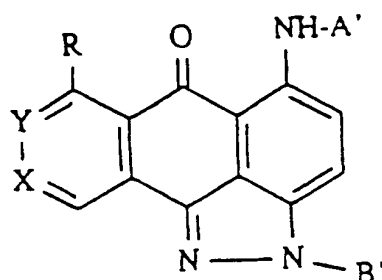
na qual o símbolo B' tem os significados definidos antes para o símbolo B conforme definido na fórmula geral (I), ou o símbolo B' representa um grupo que pode ser convertido no grupo B mediante eliminação dos grupos protectores das aminas primárias ou secundárias e eventualmente presentes em B', para se obter um composto de fórmula geral (II):



b) que se faz então reagir com um composto de fórmula geral (V):

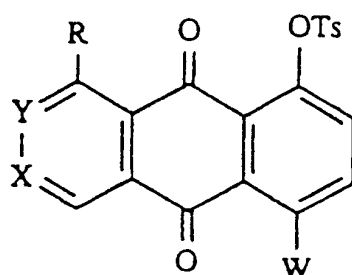


na qual o símbolo A' tem os mesmos significados que o símbolo A conforme definido na fórmula geral (I), ou o símbolo A' representa um grupo que pode ser convertido em A mediante eliminação dos grupos protectores das aminas primárias ou secundárias eventualmente presentes em A', para se obter os compostos de fórmula geral (I')



e quando os símbolos A' e/ou B' são diferentes dos símbolos A e/ou B, converte-se os compostos de fórmula geral (I') nos compostos de fórmula geral (I) mediante eliminação dos grupos protectores das aminas primárias e/ou secundárias eventualmente presentes em A'.

11. Método para a síntese de compostos de fórmula geral (III')



(III')

na qual os símbolos X, Y, R e W têm os significados definidos na reivindicação 10, compreendendo o referido método as fases seguintes:

c) a acilação de Friedel e Craft de 1,4-difluorobenzeno com anidridos piridina-3,4-dicarboxílicos de fórmula geral (VI) na qual o símbolo R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector apropriado da função hidroxil tal como metoxi ou benziloxi, na presença de AlCl₃ para se obter os cetoácidos regioisoméricos de fórmulas gerais (VIIa) e (VIIb);

(d) a reacção dos cetoácidos de fórmulas gerais (VIIa) e (VIIb) com metóxido de sódio no seio de metanol para se obter os cetoácidos metoxi-substituídos regioisoméricos de fórmulas gerais (VIIIa) e (VIIIb); pode fazer-se

reagir os compostos de fórmulas gerais (VIIIa) e (VIIIb) em que o símbolo R_6 representa um átomo de hidrogénio como tais na fase seguinte; quando o símbolo R_6 não representa um átomo de hidrogénio, purifica-se o composto de fórmula geral (VIIIa) mediante cristalização e faz-se reagir como regioisómero puro;

(e) a redução de compostos de fórmula geral (VIIIa) (o símbolo R_6 não representa um átomo de hidrogénio) com o par Zn/Cu em forma ácida para se obter o composto de fórmula geral (IX); quando o símbolo R_6 representa o átomo de hidrogénio, pode separar-se os ácidos de fórmulas gerais (IXa) e (IXb) mediante cromatografia para se obter os regioisómeros puros isolados de fórmulas gerais (IXa) e (IXb);

(f) a ciclização do ácido apropriado de fórmula geral (IX) mediante aquecimento de uma suspensão do composto em ácido polifosfórico para se obter a benzo[g]isoquinolina (X);

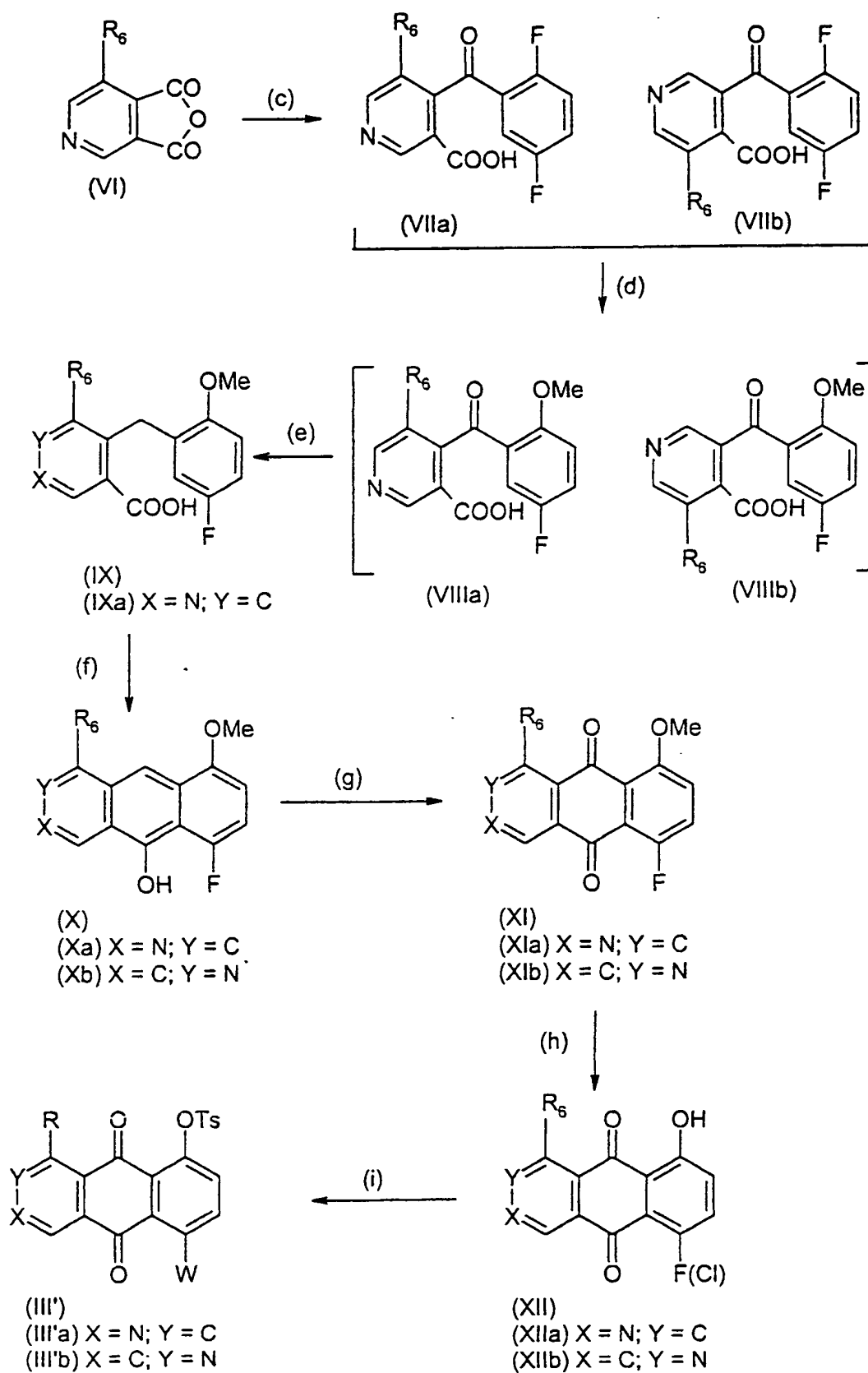
(g) a oxidação do composto de fórmula geral (X) para se obter a diona correspondente de fórmula geral (XI) mediante nitrato de cério e amónio em uma mistura de acetonitrilo e água;

(h) a eliminação do grupo metoxi da diona de fórmula geral (XI) por meio de cloreto de alumínio em cloreto de metileno para se obter os compostos de fórmula geral (XII) que correspondem a uma mistura de 9-fluoro-6-hidroxi e 9-cloro-6-hidroxi-5,10-dionas (XII) devido à substituição parcial do fluoreto eliminável por meio de $AlCl_3$; e

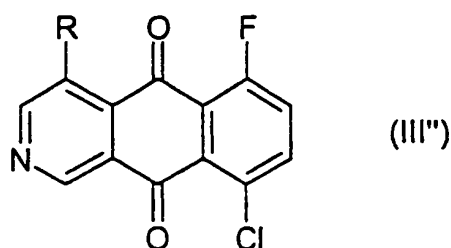
(i) a funcionalização final do grupo hidroxi livre de fórmula geral (XII) por meio de cloreto de tolueno-sulfonilo em piridina para se obter os compostos desejados de fórmula geral (III) na qual $Z = OTs$; quando o símbolo R_6 representa

um grupo protector da função hidroxí, ele pode ser removido de acordo com métodos bem conhecidos do técnico da especialidade, obtendo-se assim o composto de fórmula geral (III) na qual o símbolo R representa um grupo OH, de acordo com o esquema seguinte:

ESQUEMA



12. Método para a preparação de compostos de fórmula geral (III')



na qual o símbolo R tem os significados definidos antes,

compreendendo o referido método as fases seguintes:

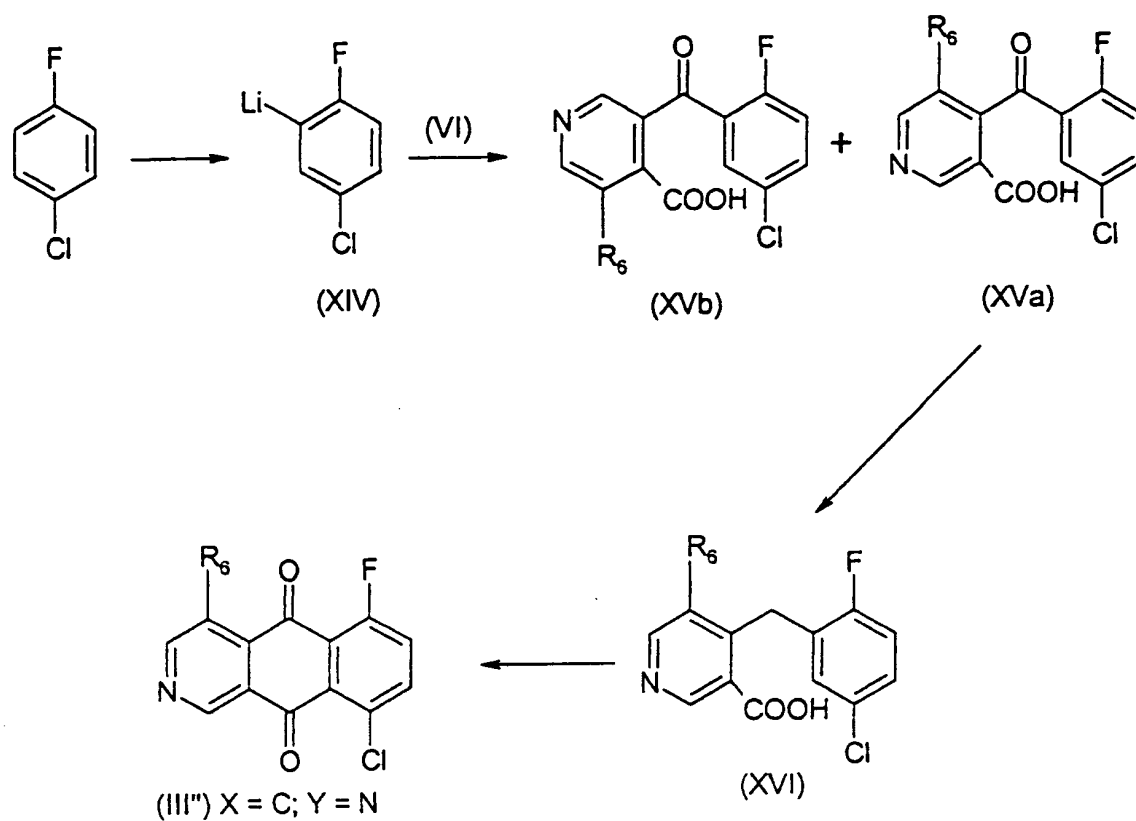
a) litiação de 1-cloro-4-fluorobenzeno com um reagente de alquil-lítio tal como sec-butil-lítio em THF à temperatura de -75°C para se obter o 1-lítio-5-cloro-2-fluorobenzeno (XIV);

b) aciliação do 1-lítio-5-cloro-2-fluorobenzeno (XIV) gerado in situ de acordo com a fase anterior, com anidridos piridina-3,4-dicarboxílicos de fórmula geral (VI) para se obter a mistura de cetoácidos de fórmula geral (XVa) e (XVb) que pode ser separada nos compostos puros individuais mediante recristalização a partir de um solvente ou mediante sublimação;

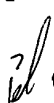
c) redução do cetoácido puro de fórmula geral (XVa) com o par Zn/Cu ou zinco em pó em ácido fórmico aquoso a 75% (15 minutos à temperatura ambiente e depois 80°C durante 2 horas) para se obter o composto de fórmula geral (XVI); e

d) ciclização oxidativa do composto de fórmula geral (XVI) com ácido sulfúrico fumante (20-30% SO_3 , 10', 130°C) para se obter as 9-cloro-6-fluorobenzo[g]isoquinolina-5-10-dionas de fórmula geral (III''),

de acordo com o esquema seguinte:



Lisboa, 4 de Julho de 2001

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

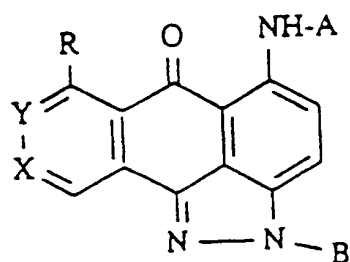
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Resumo

“Isoquinoindazol-6-(2H)-onas substituídas por 2-aminoalquil-5-aminoalquilamino com actividade antitumor”

Descrevem-se compostos de fórmula geral (I) na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil; um dos símbolos X e Y representa um átomo de carbono e o outro representa um átomo de azoto, com a condição de quando o símbolo Y representa um átomo de azoto, o símbolo R representa um átomo de hidrogénio; os símbolos A e B são iguais ou diferentes e são escolhidos de entre o grupo que consiste em grupos alquilo C_1-C_{10} ou fenilalquilo; alquilo C_2-C_{10} comportando um ou dois substituintes escolhidos de entre o grupo que consiste em grupos de fórmula geral OR_1 e NR_2R_3 ; alquilo C_2-C_{10} interrompido por um ou dois átomos de oxigénio ou por um grupo de fórmula geral $-NH_4-$, e sendo o referido grupo alquilo C_2-C_{10} eventualmente substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH) ou grupos de fórmula geral NR_2R_3 ; o símbolo R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenilalquilo, $-S(O_2)R_3$, alquilo C_2-C_6 eventualmente substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 ; os símbolos R_2 e R_3 podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio, grupos alquilo C_1-C_{10} , fenilalquilo, fenilo, alquilo C_2-C_{10} substituído por um ou dois grupos hidroxil (OH), ou os símbolos R_2 e R_3 considerados conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados formam um anel etilenimina ou um anel heterocíclico aromático ou não aromático pentagonal ou hexagonal que contém eventualmente um outro heteroátomo tal como enxofre, oxigénio ou azoto; o símbolo R_4 é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_2-C_{10} , alquilo C_2-C_{10} substituído por um grupo de fórmula geral NR_2R_3 , fenilalquilo, fenilo; o símbolo

R₅ é escolhido de entre o grupo que consiste em grupos alquilo C₁-C₁₀, fenilaquilo; sob a forma de bases livres e dos seus sais com ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Verificou-se que estes compostos possuem actividade antitumor.



Lisboa, 4 de Julho de 2001

128

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO

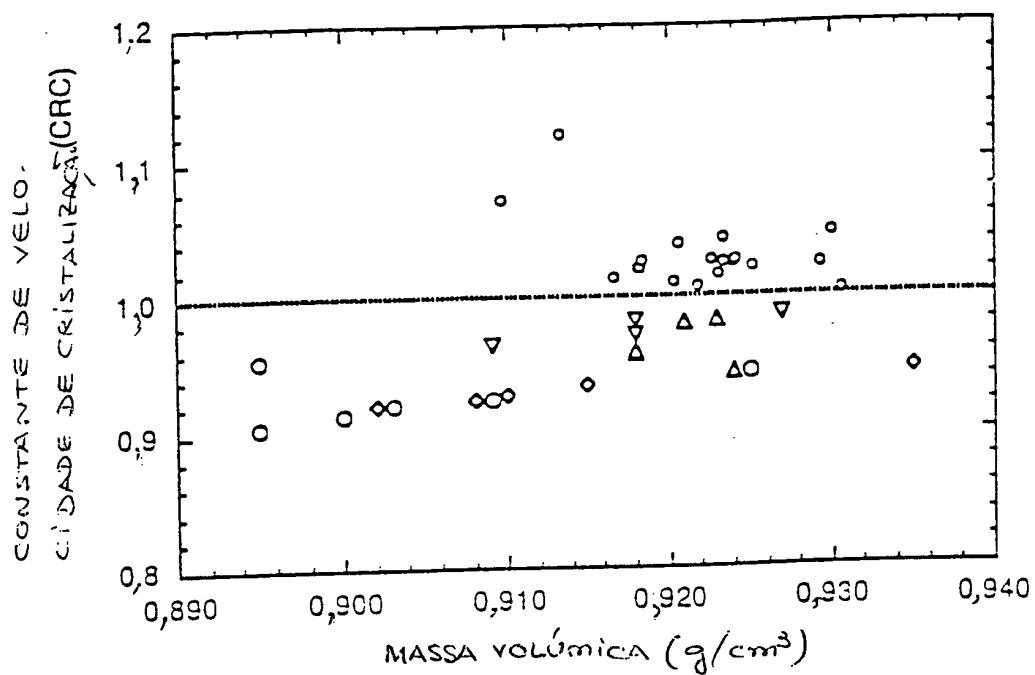
A.O.P.I.

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

Figure 1 is a log-log plot showing the relationship between $RSI \cdot MI^\alpha$ (Y-axis) and MI (X-axis). The Y-axis ranges from 10^0 to 10^2 , and the X-axis ranges from 10^{-2} to 10^2 . A horizontal dashed line is drawn at $RSI \cdot MI^\alpha = 25$. The plot displays data points for different values of α (0.7, 0.6, 0.5, 0.4) and MI (0.01, 0.1, 1, 10, 100). The data points for $\alpha = 0.7$ (solid circles) are generally higher than those for other α values, and they tend to cluster around the dashed line for $MI > 1$. The data points for $\alpha = 0.6$ (open triangles) and $\alpha = 0.5$ (open squares) are lower, while the data points for $\alpha = 0.4$ (open inverted triangles) are the lowest.

- Invenção ◦ Ex. Compar. F ▽ Ex. Compar. N-O
- Ex. Compar. A-E Δ Ex. Compar. K-M □ Ex. Compar. P

FIG. 2



○ Invenção	○ Ex. Compar. F-J	▽ Ex. Compar. N-O
◇ Ex. Compar. A-E	△ Ex. Compar. K-M	