



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

(11) PI 0820518-3 B1



(22) Data do Depósito: 02/10/2008

(45) Data de Concessão: 28/09/2021

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 487/06; C07D 519/00; A61K 31/519; A61K 31/53; A61P 35/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/10/2007 US 60/977,115.

(73) Titular(es): EISAI INC..

(72) Inventor(es): WEIZHENG XU; GREG DELAHANTY; LING WEI; JIE ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2008078606 de 02/10/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/046205 de 09/04/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/03/2010

(57) Resumo: Compostos, Composição Farmacêutica e Métodos de Quimiossensibilização de Células Cancerígenas e de Tratamento de Mamífero com Câncer A presente invenção relaciona-se com compostos de tetraaza fenalen-3-ona que inibem a poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) e são úteis na quimiossensibilização terapêutica do câncer. A indução de neuropatia periférica é um efeito colateral comum de muitas das quimioterapias convencionais e mais novas. A presente invenção proporciona, além disso, meios para confiavelmente prevenir ou curar a neuropatia induzida por quimioterapia. A invenção também se relaciona com o uso dos compostos inibidores de PARP descritos para intensificar a eficácia de agentes quimioterapêuticos tais como temozolomida. A invenção relaciona-se também com o uso dos compostos inibidores de PARP descritos para radiosensibilizar células de tumor a radiação ionizante. A invenção também se relaciona com o uso dos compostos inibidores de PARP descritos para tratamento de cânceres com defeitos de reparação de DNA.

“COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”**RELATÓRIO DESCRITIVO****CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A presente invenção refere-se a compostos tetraaza fenaleno-3-ona, os quais inibem Poli(ADP-ribose) Polimerase (PARP).

ANTECEDENTES

[002] A presente invenção refere-se a inibidores de enzima nuclear poli(adenosina 5'-difosfo-ribose) polimerase [“poli(ADP-ribose) polimerase” ou “PARP”, aos quais também se refere como ADPRT (NAD:proteína (ADP-ribosil transferase (polimerizando)) e PARS (poli(ADP-ribose) sintetase) e proporciona compostos e composições que contêm os compostos revelados. Ademais, a presente invenção proporciona métodos de utilização dos inibidores PARP para tratar câncer.

[003] Há interesse considerável no desenvolvimento de inibidores PARP como quimiosensibilizadores para uso em terapia do câncer e para limitar dano celular após isquemia ou estresse endotóxico. Em particular, a potenciação de citotoxicidade da temozolomida observada em estudos pré-clínicos com inibidores PARP-1 potentes reflete inibição de reparação por excisão de base e subsequente citotoxicidade devido a processamento incompleto de N⁷-metilguanina e N³-metiladenina. Há, agora, um corpo de dados pré-clínicos demonstrando que citotoxicidade de temozolomida é potenciada pela coadministração de um inibidor PARP tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Plummer e colaboradores, *Clin. Cancer Res.*, **11**(9), 3402 (2005).

[004] A temozolomida, um agente de metilação de DNA, inclui danos ao DNA, que são reparados por reparação por excisão de base dependentes de O⁶-alquilguanina alquiltransferase (ATase) e de

poli(ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1). A temozolomida é um agente alquilante de DNA monofuncional disponível oralmente usado para tratar gliomas e melanoma maligno. A temozolomida é rapidamente absorvida e sofre quebra espontânea para formar o triazeno de monometila ativo, 5-(3-metil-1-triazeno)imidazola-4-carboxamida. O triazeno de monometila forma diversos produtos de metilação de DNA, sendo as espécies predominantes N⁷-metilguanina (70%), N³-metiladenina (9%), e O⁶-metilguanina (5%). A não ser que reparado por O⁶-alquilguanina alquiltransferase, O⁶-metilguanina é citotóxica devido a desemparelhamento com a timina durante a replicação de DNA. Esse desemparelhamento é reconhecido no filamento filho por incompatibilidade entre as proteínas de reparação e a timina extirpada. Entretanto, a não ser que o nucleotídeo de O⁶-metilguanina original no filamento parental seja reparado pela remoção mediada por ATase do aduto de metila, a timina pode ser reinserida. Rodadas inúteis repetitivas de excisão de timina e incorporação em frente a um nucleotídeo de O⁶-metilguanina não reparado levam a um estado de ruptura de filamento persistente e a ramificação MutS do sistema de reparo de incompatibilidade sinaliza o impedimento do ciclo celular G2-M e a iniciação da apoptose. Os produtos de alquilação de nucleotídeo de N⁷-metilguanina e N³-metiladenina quantitativamente mais importantes formados pela temozolomida são rapidamente reparados pela reparação por excisão de base. Plummer, e colaboradores, *Clin. Cancer Res.*, **11**(9), 3402 (2005).

[005] A quimiossensibilização por inibidores PARP não é limitada à temozolomida. Geralmente, drogas citotóxicas ou radiação podem incluir ativação de PARP-1, e tem sido demonstrado que inibidores de PARP-1 podem potencializar o dano no DNA e os efeitos citotóxicos de quimioterapia e irradiação. Kock, e colaboradores, **45** *J. Med. Chem.* 4961 (2002). A reparação de DNA mediada por PARP-1 em resposta a agentes nocivos a DNA representa um mecanismo para resistência a droga em tumores e a inibição desta enzima tem mostrado elevar a

atividade de radiação ionizante e de diversos agentes antitumor citotóxicos, incluindo temozolomida e topotecano. Suto e colaboradores, na Patente US 5.177.075, revelam diversas isoquinolinas usadas para aumentar os efeitos letais de radiação ionizante ou de agentes quimioterapêuticos em células de tumor. Weltin e colaboradores, “*Effect of 6(5H)-Phenanthridinone, na Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells*”, *Oncol. Res.*, **6**:9, 399-403 (1994) revelam a inibição de atividade de PARP, reduzida proliferação de células de tumor, e um efeito sinérgico marcado quando células de tumor são co-tratadas com uma droga alquilante. PARP-1 é, assim, um alvo terapêutico potencialmente importante para aumento das terapias de câncer prejudiciais ao DNA.

[006] Os inibidores de PARP podem também inibir o crescimento de células tendo defeitos na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo. Ver Bryant e colaboradores, “*Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase*”, *Nature* **434**, 913 (2005); Farmer e colaboradores, “*Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy*”, *Nature* **434**, 917 (2005). Este efeito opera sem a presença de quimiossensibilizadores. *Id.* Estados conhecidos associados com defeitos na HR incluem defeitos BRCA-1, defeitos BRCA-2, e cânceres associados com anemia Fanconi. McCabe e colaboradores, “*Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition*”, *Cancer Res.* **66**, 8109 (2006). Proteínas identificadas como associadas com uma anemia Fanconi incluem FANCA, FANCBM FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL e FANCM. *Id.* Para estudos, ver Zaremba e colaboradores, “*PARP Inhibitor Development for Systemic Cancer Targeting*”, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **7**, 515 (2007) e Lewis e colaboradores, “*Clinical poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors for the treatment of cancer*”, *Curr. Opin. Investigational Drugs* **8**, 1061 (2007).

[007] Grande número de inibidores PARP foi descrito em Banasik e

colaboradores, “*Specific Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Synthetase and Mono(ADP-Ribosyl)-Transferase*”, *J. Biol. Chem.*, **267**:3, 1569-75 (1992), e em Banasik e colaboradores, “*Inhibitors and Activators of ADP-Ribosylation Reactions*”, *Molec. Cell. Biochem.*, **138**, 185-97 (1994). Entretanto, o uso eficaz destes inibidores de PARP, nas formas discutidas acima, tem sido limitado pela produção concorrente de efeitos colaterais indesejados. Ver Milam e colaboradores, “*Inhibitors of Poly(Adenosine Diphosphate-Ribose) Synthesis; Effect on Other Metabolic Processes*”, *Science*, **223**, 589-91 (1984).

[008] Além do acima mencionado, inibidores PARP têm sido revelados e descritos nos seguintes pedidos de patente internacionais: WO 00/42040; WO 00/39070; WO 00/39104; WO 99/11623; WO 99/11628; WO 99/11622; WO 99/59975; WO 99/11644; WO 99/11945; WO 99/11649; e WO 99/59973. Um exame abrangente do estado da técnica foi publicado por Li e Zhang em *IDrugs* 2001, **4**(7): 804-812 (PharmaPress Ltd ISSN 1369-7056).

[009] A capacidade dos inibidores de PARP de potencializar a letalidade de agentes citotóxicos quimiosensibilizando células de tumor para efeitos citotóxicos de agentes quimioterapêuticos tem sido relatada, *inter alia*, em US 2002/0028815; US 2003/0134843; US 2004/0067949; White AW, e colaboradores, **14** *Bioorg. and Med. Chem. Letts.* 2433 (2004); Canon Koch SS, e colaboradores, **45** *J. Med. Chem.* 4961 (2002); Skaltsky DJ, e colaboradores, **46** *J. Med. Chem.* 210 (2003); Farmer H, e colaboradores, **434** *Nature* 917 (14 de abril de 2005); Plummer ER, e colaboradores, **11**(9) *Clin. Cancer Res.* 3402 (2005); Tikhe JG, e colaboradores, **47** *J. Med. Chem.* 5467 (2004); Griffin R.J., e colaboradores, WO 98/33802; e Helleday T, e colaboradores, WO 2005/012305.

[0010] A indução de neuropatia periférica é um fator comum na limitação de terapia com drogas quimioterapêuticas. Quasthoff e Hartung, *J. Neurology*, **249**, 9-17 (2002). A neuropatia induzida por quimioterapia é um efeito colateral encontrado seguindo o uso de

muitas das quimioterapias convencionais (por exemplo, Taxol, vincristina, cisplatina) e quimioterapias mais novas (por exemplo, velcade, epotilona). Dependendo da substância usada, uma neuropatia sensorial pura e dolorosa (com cisplatina, oxaliplatina, carboplatina) ou uma neuropatia sensorimotor misturada com ou sem envolvimento do sistema nervoso autônomo (com vincristina, taxol, suramina) podem ocorrer. A neurotoxicidade depende na dose cumulativa total e no tipo de droga usada. Em casos individuais, neuropatia pode se desenvolver mesmo após uma única aplicação da droga. A recuperação dos sintomas é frequentemente incompleta e um longo período de regeneração é requerido para restaurar função. Até agora, poucas drogas estão disponíveis para prevenir ou curar com segurança neuropatia induzida por quimioterapia.

[0011] Continua a haver uma necessidade de inibidores PARP eficazes e potentes, que aumentam os efeitos letais de agentes quimioterapêuticos em células de tumor, enquanto produzindo efeitos colaterais mínimos.

[0012] Além disso, os inibidores PARP têm sido relatados como eficazes em células tumorais hipóxicas sensíveis à radiação e eficazes na prevenção da recuperação de células tumorais de dano potencialmente letal de DNA após terapia com radiação, presumivelmente pela sua capacidade de prevenir reparo de DNA. Patentes US 5.032.617; US 5.215.738; e US 5.041.653.

[0013] Publicações recentes sugerem que inibidores PARP matam células de câncer de mama que são deficientes em gene associado com câncer de mama-1 e -2 (BRCA1/2). Estes estudos sugerem que inibidores de PARP podem ser eficazes para tratamento de cânceres de mama associados com BRCA1/2. [Farmer e colaboradores, *Nature* **2005**, 434, 917; DeSoto e Deng, *Intl. J. Med. Sci.* **2006**, 3, 117; Bryant e colaboradores, *Nature*, **2005**, 434, 913.]

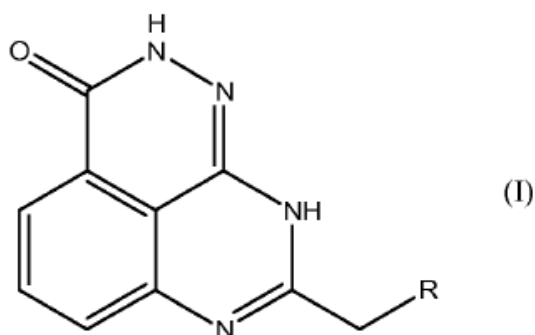
[0014] Continua a haver uma necessidade de inibidores de PARP eficazes e potentes que aumentem os efeitos letais de radiação ionizante

e/ou agentes quimioterapêuticos em células de tumor ou inibam o crescimento de células tendo defeitos na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo, enquanto produzem efeitos colaterais mínimos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0015] A presente invenção proporciona compostos descritos nesse documento, derivados dos mesmos e seus usos para inibir poli(ADP-ribose) polimerase (“PARP”), composições contendo estes compostos e métodos para fazer e usar estes inibidores PARP para tratar os efeitos das condições descritas neste documento.

[0016] A presente invenção tb fornece um composto de tetraaza fenaleno-3-ona de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R é

(a) NR^1R^2 , em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , alcóxi C_1-C_6 , alquenilóxi C_2-C_6 , fenila, fenóxi, benzilóxi,

$NR^A R^B$ (alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6), $NR^A R^B$ (alquenila

de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)carbonila, (cicloalquila C₃-C₈)carbonila,

(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)oxicarbonila, (cicloalquila C₃-C₈)oxicarbonila,

arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)arila, (cicloalquila C₃-C₈)arila, arila,

heterociclila, heterociclil(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclil(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆); em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S, e em que cada de R^A e R^B são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈;

e R² é selecionado do grupo que consiste em alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈, alcóxi C₁-C₆, alquenilóxi C₂-C₆, fenila, fenóxi, benzilóxi,

NR^XR^Y (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), NR^XR^Y (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)carbonila, (cicloalquila C₃-C₈)carbonila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)oxicarbonila,

(cicloalquila C₃-C₈)oxicarbonila, arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)arila, (cicloalquila C₃-C₈)arila, arila,

heterociclila, heterociclil(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclil(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆); em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S, e em que cada de R^x e R^y são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈;

em que R¹ e R² são independentemente substituídos por entre 0 e 4 substituintes, cada um independentemente selecionados de halo, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, trifluormetila, trifluoretila, e amino; e desde que ambos R¹ e R² não possam ser metila, e R² não possa ser (fenil)prop-1-ila quando R¹ é hidrogênio; ou

(b) arilóxi, substituída por entre 0 e 4 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alcóxi C₁-C₆, trifluormetila, trifluoretila, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈, NR^CR^D, NR^CR^D(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e NR^CR^D (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) em que cada um de R^C e R^D é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; e quando mais de um substituinte é da forma NR^CR^D, cada ocorrência de R^C e R^D é independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de

cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; ou

(c) uma heterociclila tendo entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N ou S; e tendo entre 0 e 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, haloalquila, hidroxila, nitro, trifluormetila, trifluoretila, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquenilóxi C₂-C₆, fenila, fenóxi, benzilóxi, amino, tiocarbonila, ciano, imino, NR^ER^F(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), NR^ER^F(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) sulfidril, tioalquila, dioxa-espiroetila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) carbonila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) oxicarbonila, arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) arila, (cicloalquila C₃-C₈) arila, arila, heterociclila, heterociclila(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclila(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S, em que cada um de R^E e R^F é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; e quando mais do que um substituinte é da forma NR^ER^F, cada ocorrência de R^E e R^F é independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; em que cada um dos ditos 0-4 substituintes é independentemente substituído por entre 0 e 4 outros substituintes, e cada dito outro substituinte é independentemente selecionado de halo, alquila de

cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈, alcóxi C₁-C₆, trifluormetila, trifluoretila, e amino; desde que R tenha pelo menos um substituinte quando R é um grupo N-piperidinila, N-pirrolidinila ou um N-morfolinila.

[0017] Em algumas modalidades, cada anel de cada heterociclila de Fórmula (I) é independentemente de tamanho de 5-7 átomos.

[0018] Algumas modalidades incluem um, dois ou três átomos de nitrogênio em pelo menos um anel da heterociclila de Fórmula (I).

[0019] Em algumas modalidades, a heterociclila de Fórmula (I) compreende 1-3 anéis. Em algumas modalidades, a heterociclila tem 1-7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S. Em algumas modalidades, a heterociclila compreende 1-2 anéis. Em algumas modalidades, a heterociclila compreende um anel. Em algumas modalidades, as várias ocorrências da heterociclila de Fórmula (I), cada uma independentemente, compreendem 1-3 anéis. Em algumas modalidades, as várias ocorrências da heterociclila de Fórmula (I), cada uma independentemente, compreendem 1-2 anéis. Em algumas modalidades, as várias ocorrências da heterociclila de Fórmula (I), cada uma independentemente, compreendem um anel.

[0020] Em algumas modalidades, a heterociclila da Fórmula (I) é selecionada a partir do grupo que consiste em piperidinila, piperazinila, piridazinila, dihidropiridila, tetrahidropiridila, piridinila, pirimidinila, dihidropirimidinila, tetrahidrofrimidinila, hexahidropirimidinila, dihidropirazinila, tetrahidropirazinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirrolila, dihidropirrolila, imidazolila, dihidroimidazoila, pirazolila, dihidropirazolila, azepanila, [1,2]diazepanila, [1,3]diazepanila, [1,4]diazepanila, indolila, dihidroindolila, isoindolila, dihidroisoindoli, dihidroquinolila, tetrahidroquinolila, dihidroisoquinolila e tetrahidroisoquinolila; ou subconjuntos dos mesmos.

[0021] A presente invenção também se refere a uma composição

farmacêutica que compreende (i) uma quantidade terapeuticamente de um composto de Fórmula (I) e (II) um portador farmaceuticamente aceitável.

[0022] A presente invenção proporciona compostos que inibem a atividade de polimerase *in vitro* e *in vivo* de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), e composições contendo os compostos revelados.

[0023] A presente invenção proporciona métodos para inibir, limitar e/ou controlar a atividade de polimerase *in vitro* e/ou *in vivo* de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) em células de soluções, tecidos, órgãos ou sistemas de órgãos. Em uma modalidade, a presente invenção proporciona métodos para limitar ou inibir atividade PARP em um mamífero, tal como um humano, tanto local quanto sistematicamente.

[0024] Em uma realização, a invenção proporciona um método de quimiossensibilização para tratar câncer compreendendo colocar em contato as células de câncer com um composto de tetraaza fenaleno-3-ona de Fórmula (I) que potencializa citotoxicidade ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e ainda colocar em contato o tumor ou células de câncer com um agente anticâncer.

[0025] Uma realização da presente invenção proporciona um método de quimiossensibilização em que uma primeira dose de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado isolada ou repetidamente a um paciente em necessidade do mesmo e em que subsequentemente uma segunda dose de pelo menos um agente quimioterapêutico é administrada isolada ou repetidamente ao referido paciente após um período de tempo para fornecer uma quantidade eficaz de quimiossensibilização.

[0026] Um aspecto da presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo o composto de Fórmula (I) em uma forma selecionada a partir do grupo que consiste em exemplos não limitativos desses agentes quimioterapêuticos são enumerados abaixo. Bases livres, sais, hidratos, ésteres, solvatos, estereoisômeros

farmaceuticamente aceitáveis e misturas dos mesmos. De acordo com um outro aspecto, a formulação farmacêutica ainda compreende um portador farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um agente quimioterapêutico. As seguintes modalidades são para fins ilustrativos apenas e não se destinam a limitar de qualquer forma o escopo da presente invenção. Em uma realização, uma formulação farmacêutica da invenção compreende um composto da invenção em um portador farmaceuticamente aceitável. Em outra modalidade, uma formulação farmacêutica da invenção compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção em um portador farmaceuticamente aceitável. Em outra realização, uma formulação farmacêutica da invenção compreende um composto da invenção e um ou mais agentes quimioterapêuticos em um portador farmaceuticamente aceitável. Em outra realização, uma formulação farmacêutica da invenção compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção e um ou mais agentes quimioterapêuticos em um portador farmaceuticamente aceitável. Exemplos não limitativos desses agentes quimioterapêuticos são enumerados abaixo.

[0027] De acordo com aspectos adicionais da invenção, o composto quimiossensibilizante e o agente quimioterapêutico são administrados de modo essencialmente simultâneo.

[0028] De acordo com um aspecto da invenção, o agente quimioterapêutico é selecionado do grupo que consiste em temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatina, cisplatina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferona-alfa, interferona-beta, interferona-gama, interleucina 2, irinotecano, paclitaxel, um taxóide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-deoxidoxorrubicina, bleomicina, pilcamicina, mitomicina, neomicina e gentamicina, etoposida, 4-OH ciclofosfamida, um complexo de coordenação de platina, topotecano, análogos e derivados terapeuticamente eficazes dos mesmos e misturas dos mesmos. De acordo com um aspecto específico, o agente quimioterapêutico é a temozolomida.

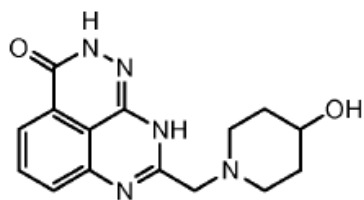
[0029] Em outra realização, a presente invenção proporciona métodos de tratamento do efeito do câncer e/ou de radiosensibilizar células cancerígenas para deixar as células de câncer mais suscetíveis à terapia de radiação e, assim, impedir que as células de tumor se recuperem de dano potencialmente letal ao DNA após terapia com radiação, compreendendo a administração a um sujeito de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um método desta modalidade é direcionado para específica e preferencialmente radiosensibilizar células de câncer deixando as células cancerígenas mais suscetíveis à terapia de radiação do que células não-tumorais.

[0030] A presente invenção também provê um método de tratamento de câncer em um sujeito em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que as células de câncer têm um defeito na reparação de cisão de DNA de filamento duplo. Em uma modalidade, o defeito na reparação de cisão de DNA de filamento duplo é um defeito na recombinação homóloga. Em uma realização, as células cancerígenas têm um fenótipo selecionado do grupo que consiste em um defeito BRCA-1, um defeito BRCA-2, um defeito BRCA-1 e BRCA-2 e anemia Fanconi.

[0031] Em outra realização, a presente invenção proporciona métodos de tratar câncer de mama associado com BRCA1/2 compreendendo administrar um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

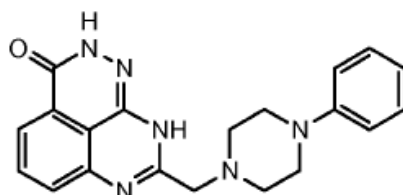
[0032] De acordo com uma modalidade da invenção, o composto para uso no método de quimiossensibilização da invenção, o método de radiosensibilização da invenção ou o método da invenção de tratamento de câncer em que as células de câncer têm um defeito na reparação de cisão de DNA de filamento duplo, é um composto selecionado de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo. Em outro aspecto, o composto é selecionado do grupo que consiste em



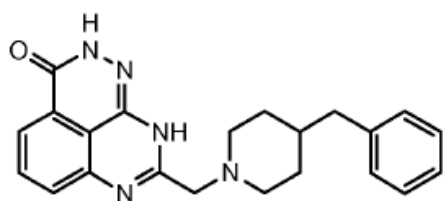
7

,



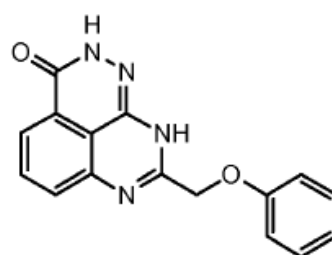
8

,



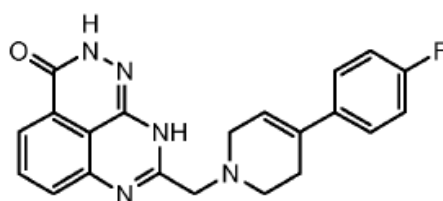
9

,



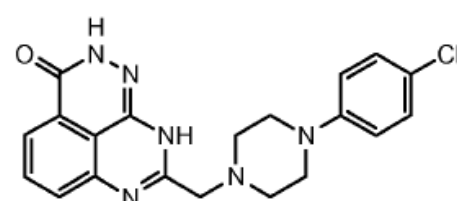
10

,



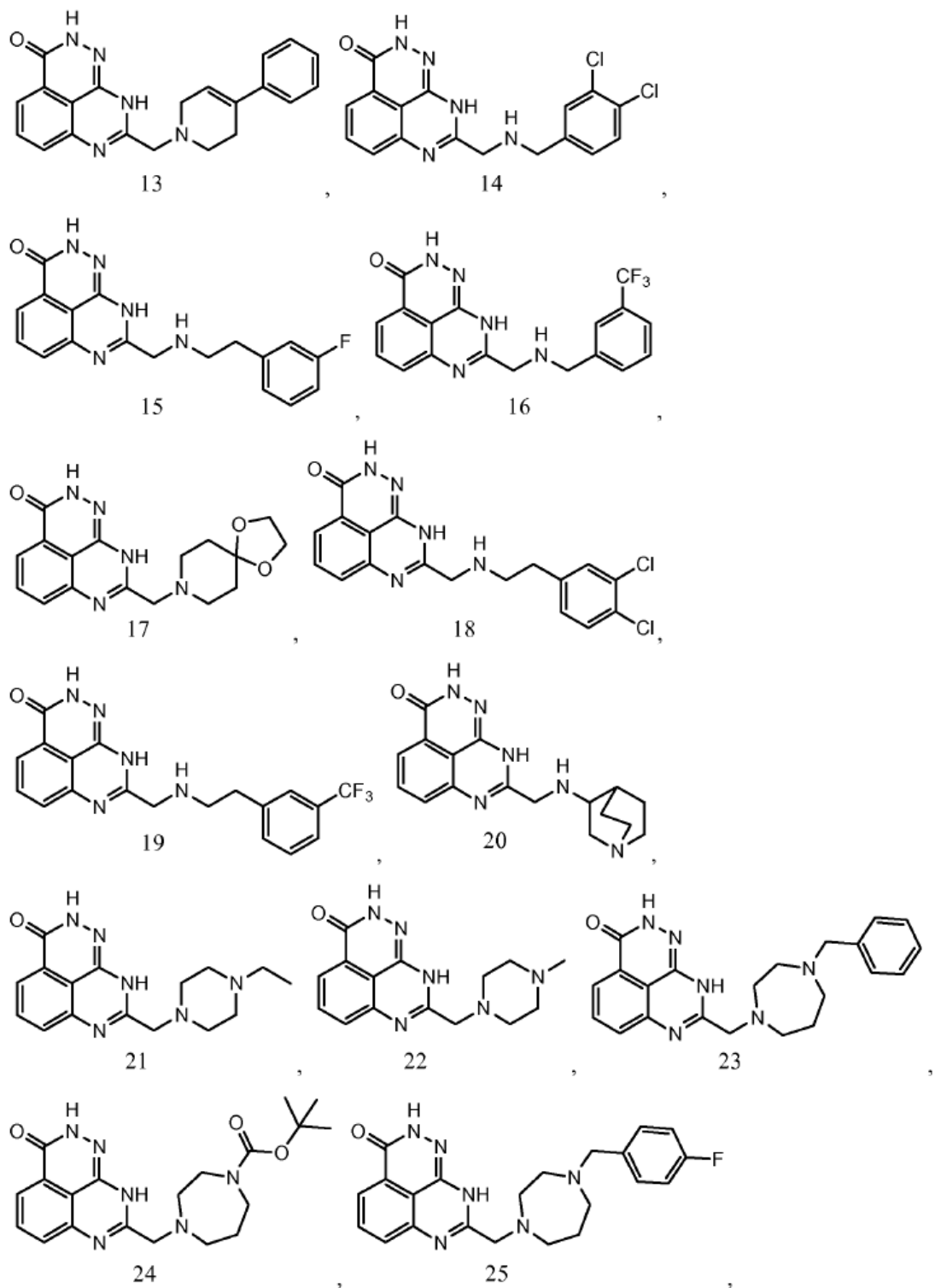
11

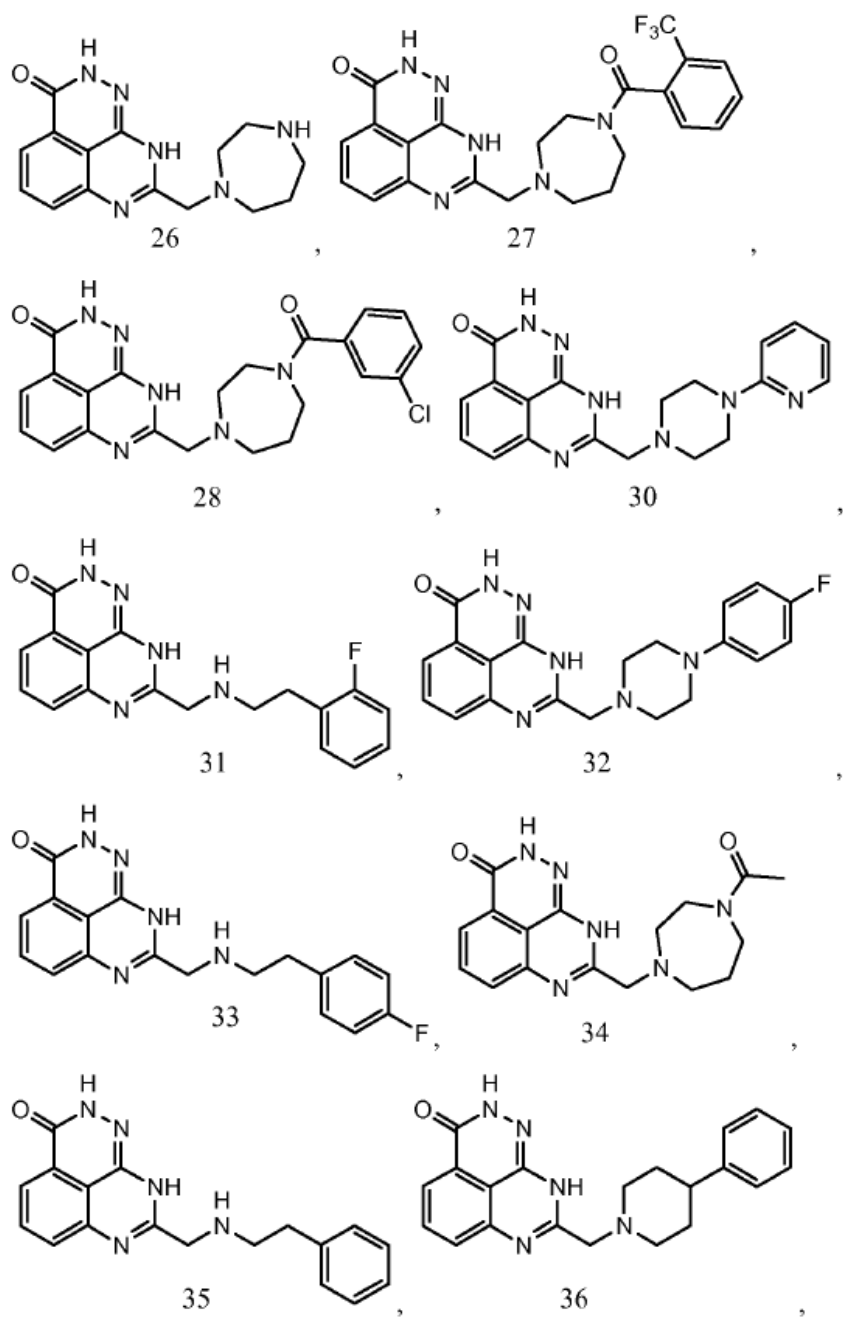
,

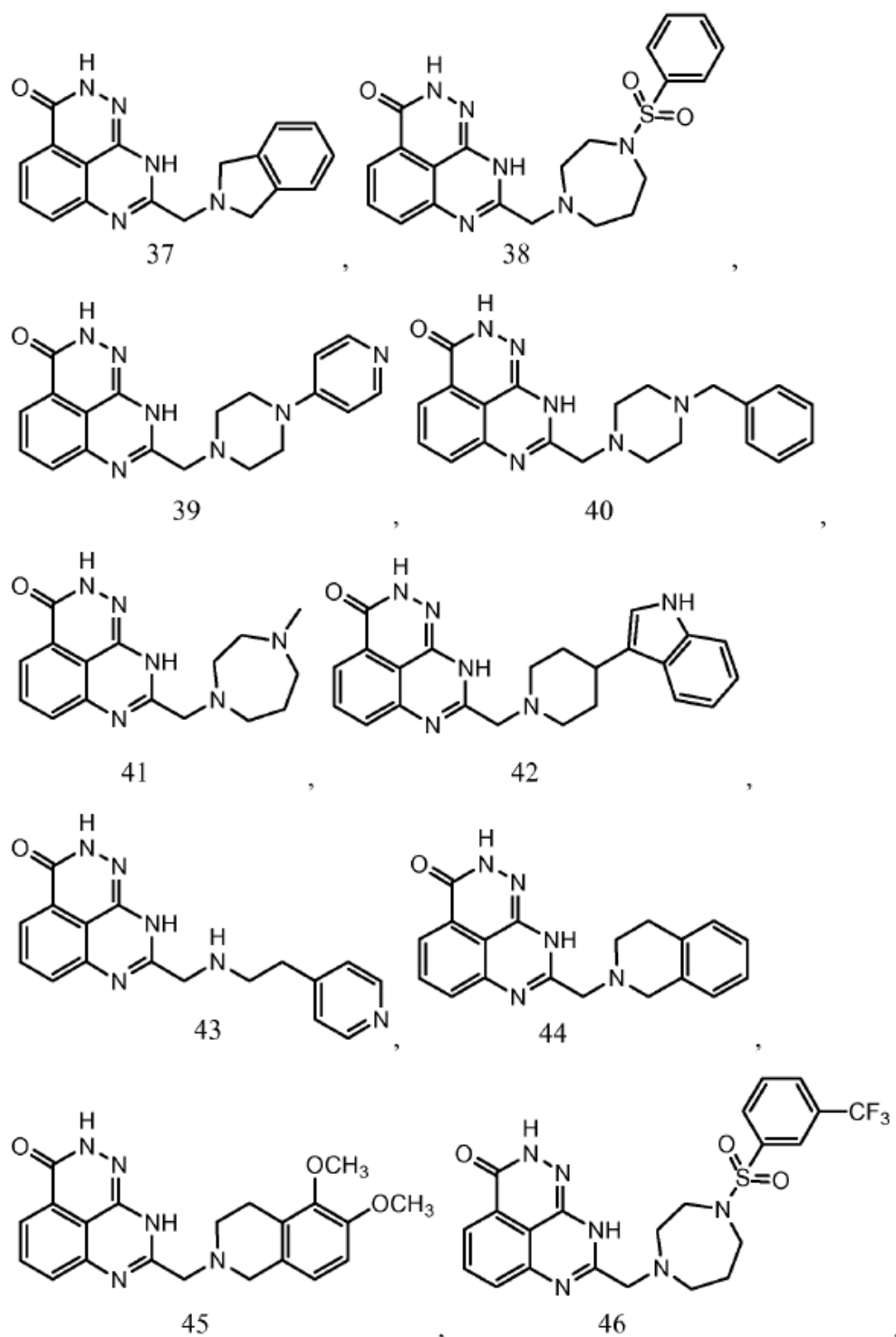


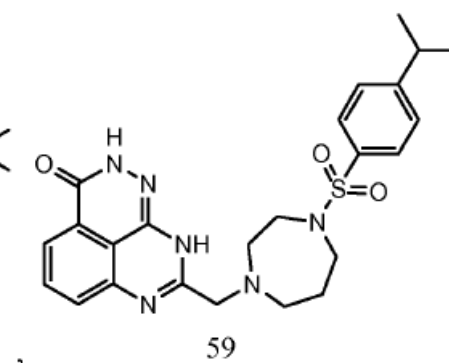
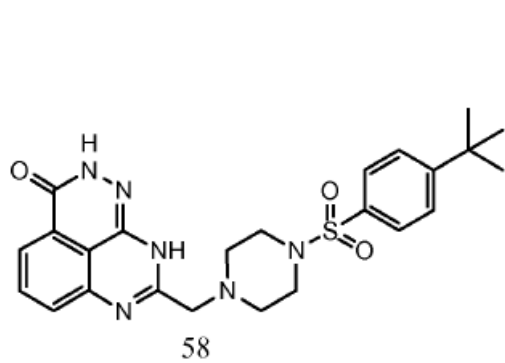
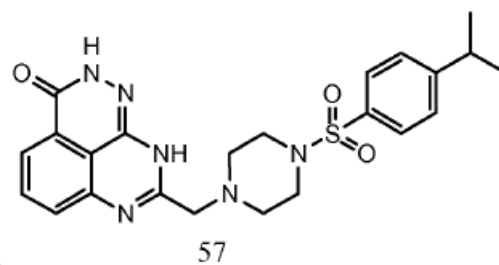
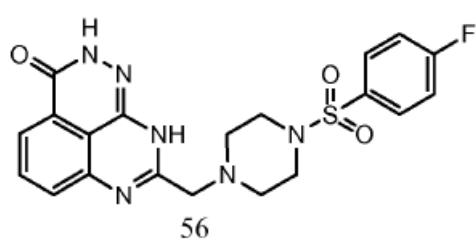
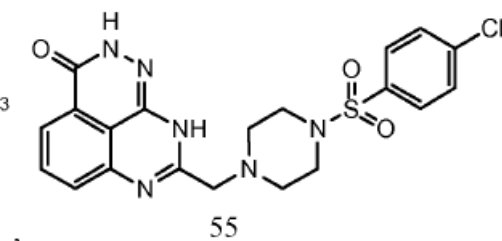
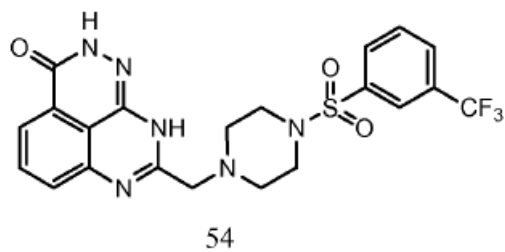
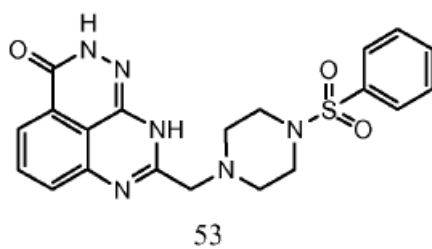
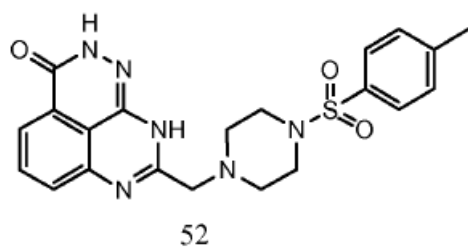
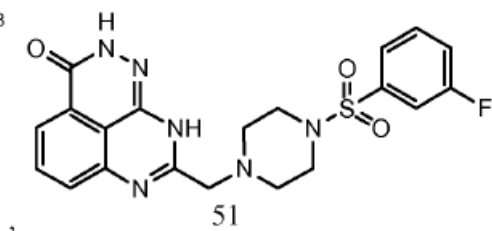
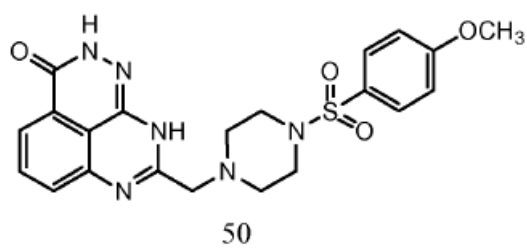
12

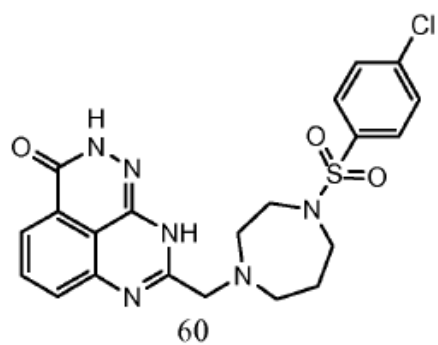
,



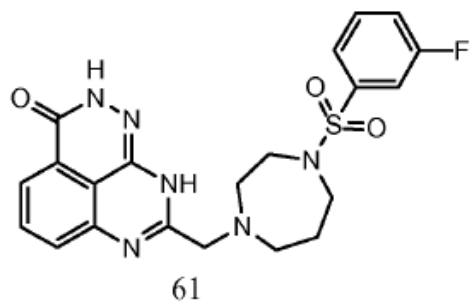




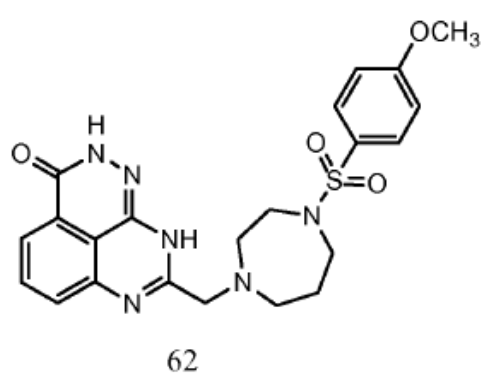




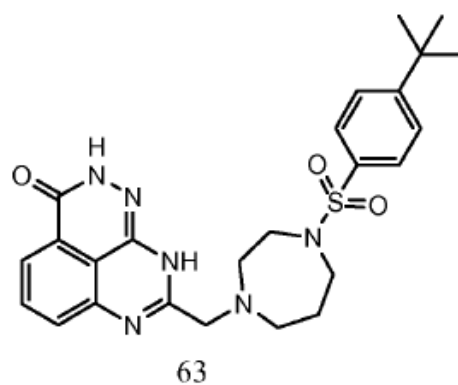
,



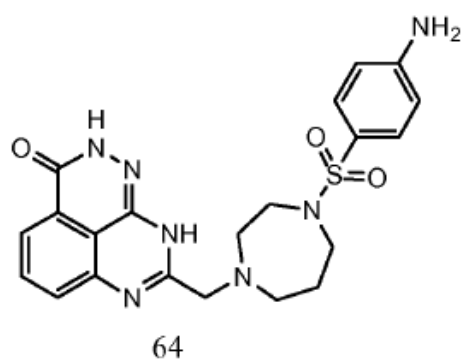
,



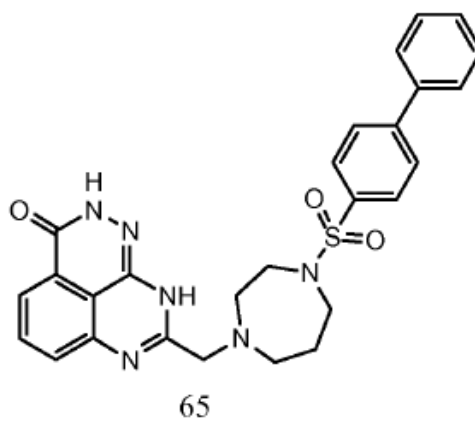
,



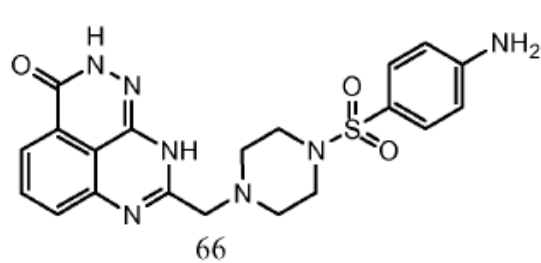
,



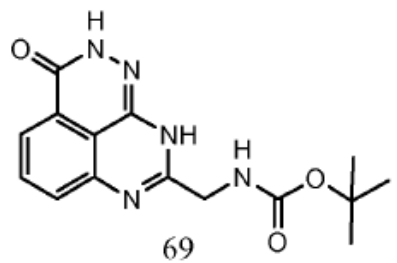
,



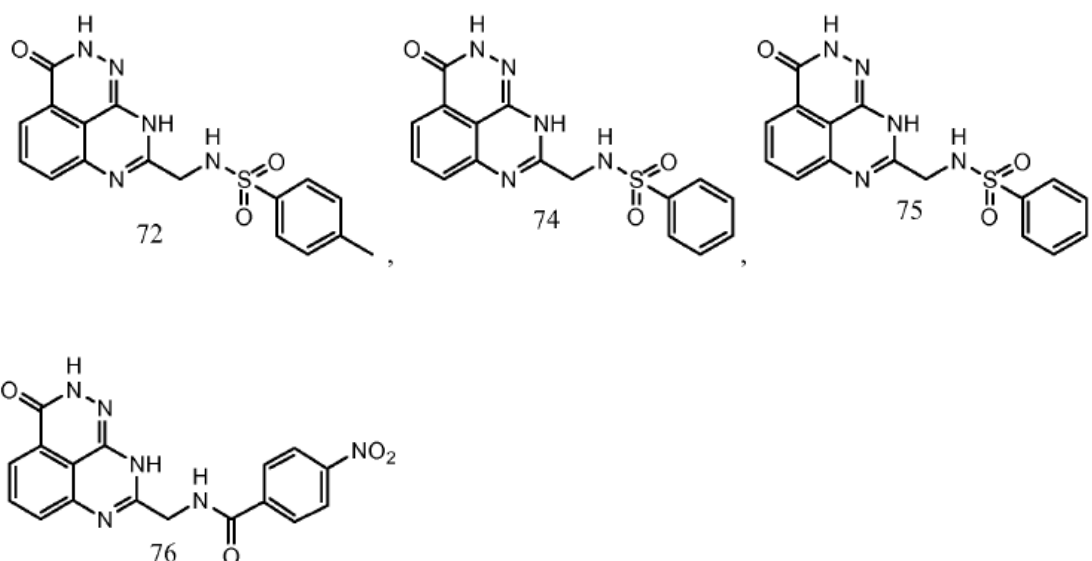
,



,



,



e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0033] A presente invenção também fornece meios para tratar neuropatia periférica induzida por quimioterapia. De acordo com um aspecto da invenção, os compostos da presente invenção são administrados antes de, ou junto com, a administração de pelo menos um agente de quimioterapia para prevenir o desenvolvimento de sintomas de neuropatia ou para mitigar a severidade de tais sintomas. Conforme outro aspecto, os compostos da presente invenção são administrados após a administração de pelo menos um agente quimioterapêutico para tratar um paciente para os sintomas de neuropatia ou para mitigar a severidade de tais sintomas. Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para retardar, atrasar, ou deter o crescimento de células de câncer em um mamífero, compreendendo a administração de um agente quimioterapêutico, e ainda compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade suficiente para potencializar a atividade anticâncer de dito agente quimioterapêutico.

[0034] Ainda outros aspectos e vantagens da presente invenção

tornar-se-ão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica da seguinte descrição detalhada, em que são mostradas e descritas modalidades preferidas da invenção, simplesmente a título de ilustração do melhor modo contemplado de executar a invenção. Como será percebido, a invenção é capaz de outras e diferentes modalidades, e seus diversos detalhes são capazes de modificações em vários aspectos óbvios, sem se afastar da invenção. Consequentemente, a descrição deve ser considerada como ilustrativa na essência e não como restritiva.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0035] Figura 1 – A administração oral do Composto 13 inibidor de PARP-1 + TMZ demonstrando a sobrevida aumentada de camundongos portadores de modelo de melanoma B16.

[0036] Figura 2 – A administração oral do Composto 13 inibidor de PARP-1 + TMZ demonstrando a sobrevida aumentada no modelo de glioma SJGBM intracraniano.

[0037] Figura 3 – A administração oral do Composto 37 inibidor de PARP-1 + TMZ demonstrando a sobrevida aumentada de camundongos portadores de modelo de melanoma B16.

[0038] Figura 4 – A administração oral do Composto 37 inibidor de PARP-1 + TMZ demonstrando a sobrevida aumentada no modelo de glioma SJGBM intracraniano.

[0039] Figura 5 – A administração oral do Composto 37 inibidor de PARP-1 + radiação demonstrando a inibição do crescimento de tumor no modelo de câncer de cabeça e pescoço.

[0040] Figura 6 – A administração oral do Composto 37 inibidor de PARP-1 demonstrando inibição do crescimento de tumores mutantes BRCA1

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0041] A presente invenção proporciona compostos descritos neste

documento, derivados dos mesmos e seus usos para inibir poli(ADP-ribose) polimerase (“PARP”), composições contendo estes compostos e métodos para fazer e usar estes compostos para tratar, prevenir e/ou melhorar os efeitos de cânceres potencializando os efeitos citotóxicos de radiação ionizante em células tumorais.

[0042] A presente invenção proporciona compostos descritos neste documento, derivados dos mesmos e seus usos para inibir poli(ADP-ribose) polimerase (“PARP”), composições contendo estes compostos e métodos para fazer e usar estes compostos para trata os efeitos de câncer potencializando os efeitos citotóxicos de agentes quimioterapêuticos em células de tumor.

[0043] A presente invenção proporciona um método de quimiossensibilização para tratar tumor e/ou células de câncer compreendendo colocar em contato as referidas células de câncer com um composto de Fórmula (I) e ainda colocar em contato as citadas células de câncer com um agente anticâncer.

[0044] A presente invenção proporciona compostos descritos neste documento, derivados dos mesmos e seus usos para inibir poli(ADP-ribose) polimerase (“PARP”), composições contendo estes compostos e métodos para fazer e usar estes compostos para inibir o crescimento de células tendo defeitos via de recombinação homóloga (HR) da reparação do DNA de filamento duplo.

[0045] Os compostos e composições da presente invenção pode ser usada na presença ou ausência rádio ou quimiossensibilizadores para tratamento de câncer. Os compostos e composições são preferencialmente usados na ausência de rádio ou quimiossensibilizadores, onde o câncer tem um defeito na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo. Esses defeitos são associados com, e tem fenótipos de, defeitos BRCA-1, defeitos BRCA-2, defeitos BRCA-1/BRCA-2 dual, e anemia Fanconi.

[0046] A anemia Fanconi é uma doença geneticamente heterogênea e pacientes com anemia Fanconi tem um risco consideravelmente

aumentado de câncer. Onze proteínas têm sido associadas com anemia Fanconi. FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG e FANCM formam um complexo central nuclear. O complexo interage com FANCL para incorporar ubiquinona de FANCD2. FANCD2 é usada para reparação de ligação cruzada de DNA. FANCD2 acumula em locais de dano de DNA e se associa com BRCA-1 e BRCA-2.

[0047] Cânceres exemplificativos que podem ser associados a defeitos de HR incluem câncer de mama e câncer de ovário. Câncer de mama para tratamento pelos métodos da invenção pode incluir todos os tipos de câncer de mama e preferencialmente inclui carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo. Câncer de ovário para tratamento pelos métodos da invenção inclui todos os tipos de câncer de ovário, preferencialmente tumores ovarianos epiteliais, tumores ovarianos de célula germinativa e tumores estromais dos cordões sexuais.

[0048] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os materiais primários e métodos revelados no Pedido US 10/853.714, que é incorporado neste documento como referência em sua totalidade.

[0049] Tipicamente, os compostos, tais como aqueles de Fórmula (I), usados nas composições da invenção terão um IC₅₀ para inibir poli(ADP-ribose) polimerase *in vitro* de cerca de 20 µM ou menos, preferencialmente menos do que cerca de 10 µM, mais preferencialmente menos do que cerca de 1 µM, ou preferencialmente menos do que cerca de 0,1 µM, mais preferencialmente menos do que cerca de 0,01 µM.

[0050] Um método conveniente para determinar o IC₅₀ de um composto inibidor de PARP é um ensaio de PARP usando PARP humano recombinante purificado de Trevigan (Gaithersburg, Md.), como se segue: O ensaio de enzima PARP é ajustado em gelo em um volume de 100 microlitros que consiste em 100 mM de Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM de MgCl₂, 28 mM de KCl, 28 mM de NaCl, 3,0 µg/ml de DNA de esperma de arenque ativado por DNase I (Sigma, Mo.), 30 micromolar de

[³H]nicotinamida adenina dinucleotídeo (62,5 mCi/mmol), 15 microgramas/ml de enzima PARP, e várias concentrações dos compostos a serem testados. A reação é iniciada adicionando-se enzima e incubando-se a mistura em 25 °C. Após 2 minutos de incubação, a reação é concluída adicionando-se 500 microlitros de ácido tricloroacético (p/v) 30% gelado. O precipitado formado é transferido para um filtro de fibra de vidro (Packard Unifilter-GF/C) e lavado três vezes com 70% de etanol. Após o filtro ser seco, a radioatividade é determinada por contagem de cintilação. Descobriu-se que os compostos desta invenção têm atividade enzimática potente na faixa de uns poucos nanomolares a 20 micromolares em IC₅₀ neste ensaio de inibição.

[0051] Como usado neste documento, “alquila” significa uma cadeia de hidrocarbonetos saturada ramificada ou não ramificada compreendendo um número designado de átomos de carbono. Por exemplo, cadeia de hidrocarbonetos alquila ramificada ou linear C₁-C₆ contém de 1 a 6 átomos de carbono, e inclui, mas não está limitada a substituintes tais como metila, etila, propila, iso-propila, butila, iso-butila, tert-butila, n-pentila, n-hexila, e semelhantes, a não ser que de outra forma indicado. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₁ a C₆. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₅. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₁ a C₄. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₄. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₃ a C₅. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₁ a C₂. Em algumas modalidades, a cadeia alquila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₃.

[0052] “Alquenila” significa uma cadeia de hidrocarboneto insaturada

ramificada ou não ramificada compreendendo um número designado de átomos de carbono. Por exemplo, cadeia de hidrocarbonetos alquenila ramificada ou linear C₂-C₆ contém de 2 a 6 átomos de carbono, tendo pelo menos uma ligação dupla, e inclui, mas não está limitada a substituintes tais como etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, tert-butenila, n-pentenila, n-hexenila, e semelhantes, a não ser que de outra forma indicado. Em algumas modalidades, a cadeia alquenila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₆. Em algumas modalidades, a cadeia alquenila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₅. Em algumas modalidades, a cadeia alquenila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₂ a C₄. Em algumas modalidades, a cadeia alquenila é uma cadeia de carbono ramificada ou não ramificada de C₃ a C₅.

[0053] “Alcóxi” significa o grupo –OZ, em que Z é alquila como definido neste documento. Z pode também ser uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0054] “Ciclo”, usado neste documento como um prefixo, se refere a uma estrutura caracterizada por um anel fechado.

[0055] “Halo” significa pelo menos um segmento flúor, cloro, bromo ou iodo, a não ser que de outra forma indicado.

[0056] Cada um de “NR^AR^B”, “NR^XR^Y”, “NR^CR^D”, e “NR^ER^F”, como descrito neste documento, engloba independentemente amino (NH₂), bem como amino substituído. Por exemplo, NR^AR^B pode ser –NH(CH₃), –NH(ciclohexil) e –N(CH₂CH₃)(CH₃). Quando mais de um substituinte é da forma “NR^AR^B”, “NR^XR^Y”, “NR^CR^D”, ou “NR^ER^F”, cada ocorrência de R^A, R^B, R^C, R^D, R^X ou R^Y é independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia ramificada ou linear C₂-C₆ e cicloalquila C₃-C₈. Tais exemplos são para fins ilustrativos apenas e não são destinados a ser limitativos de qualquer forma.

[0057] “Arilcarbonila” refere-se a um radical carbonila substituída

por arila, como descrito neste documento. Exemplos não limitativos incluem fenilcarbonila e naftilcarbonila.

[0058] “Alquilcarbonila” refere-se a um radical carbonila substituída por alquila como descrito neste documento. Exemplos não limitativos incluem acila e propilcarbonila.

[0059] “Alcoxycarbonila” refere-se a um radical carbonila substituída por alcóxi, como descrito neste documento. Exemplos não limitativos incluem metoxycarbonila e *tert*-butiloxycarbonila.

[0060] “Ar” ou “arila” referem-se a um segmento carbocíclico aromático tendo um ou mais anéis fechados. Exemplos incluem, sem limitação, fenila, naftila, antracenila, fenantracenila, bifenila e pirenila.

[0061] “Heterociclila” refere-se a um segmento cíclico tendo um ou mais anéis fechados, com um ou mais heteroátomos (por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre) em pelo menos um dos anéis e em que o anel ou anéis pode(m) independentemente ser aromáticos, não aromáticos, fundidos e/ou com pontes. Exemplos incluem sem limitação piperidinila, piperazinila, piridazinila, dihidropiridila, tetrahidropiridila, piridinila, pirimidinila, dihidropirimidinila, tetrahidropirimidinila, hexahidropirimidinila, dihidropirazinila, tetrahidropirazinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirrolila, dihidropirrolila, imidazolila, dihidroimidazoila, pirazolila, dihidropirazolila, azepanila, [1,2]diazepanila, [1,3]diazepanila, [1,4]diazepanila, indolila, dihidroindolila, isoindolila, dihidroisoindoli, dihidroquinolila, tetrahydroquinolila, dihidroisoquinolila, e tetrahydroisoquinolila.

[0062] “Arilalquila” refere-se a um radical alquila substituída por arila. Exemplos não limitativos incluem benzila, feniletila e fenilpropila.

[0063] “Alquilarila” refere-se a um radical arila substituído por alquila. Exemplos não limitativos incluem tolila e dimetilfenila.

[0064] “Cicloalquila” refere-se a um segmento cíclico de hidrocarboneto que é não aromático. Exemplos incluem, sem limitação, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano,

ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, e cicloocteno.

[0065] O termo “a lesão nervosa” refere-se a qualquer dano a tecido nervoso e qualquer incapacidade ou morte resultante do mesmo. A causa de a lesão nervosa pode ser metabólica, tóxica, neurotóxica, iatrogênica, térmica ou química, e inclui sem limitação, isquemia, hipóxia, acidente cerebrovascular, trauma, cirurgia, pressão, efeito de massa, hemorragia, radiação, vasoespasma, doença neurodegenerativa, infecção, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), processo de mielinização/desmielinização, epilepsia, desordem cognitiva, anormalidade de glutamato e efeitos secundários dos mesmos.

[0066] O termo “neuroprotetivo” refere-se ao efeito de redução, repressão ou melhoramento de a lesão nervosa, e proteção, ressuscitação ou renascimento do tecido nervoso que sofreu a lesão nervosa.

[0067] O termo “neurodegeneração preventiva” inclui a capacidade de prevenir uma doença neurodegenerativa ou prevenir mais neurodegeneração em pacientes que já estão sofrendo de ou têm sintomas de uma doença neurodegenerativa.

[0068] O termo “tratar” refere-se a:

(i) prevenir uma doença, desordem ou condição de ocorrer em um animal que pode ser predisposto à doença, desordem e/ou condição, mas não foi ainda diagnosticado como tendo-a; e/ou

(ii) inibir a doença, desordem ou condição, isto é, reprimindo seu desenvolvimento; e/ou

(iii) aliviar a doença, desordem ou condição, isto é, causando regressão da doença, desordem e/ou condição.

[0069] O termo “quimiossensibilizador”, como usado aqui, é definido como uma molécula, tal como uma molécula de peso molecular baixo, administrado a animais em quantidades terapeuticamente eficazes para

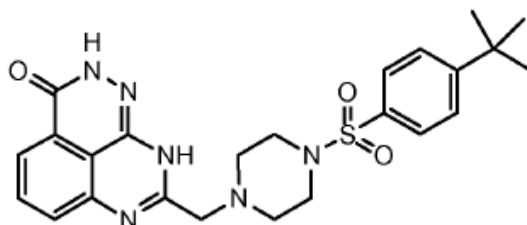
potencializar a atividade antitumoral de agentes quimioterapêuticos. Tais quimiossensibilizadores são úteis, por exemplo, para aumentar o efeito de retardamento do crescimento ou de repressão de uma dada dose de um agente quimioterapêutico ou para melhorar o perfil de efeito colateral de um agente quimioterapêutico permitindo reduções em sua dose enquanto mantendo sua eficácia antitumoral.

[0070] O termo “radiossensibilizador”, como usado aqui, é definido como uma molécula, tal como uma molécula de peso molecular baixo, administrada a animais em quantidades terapeuticamente eficazes para aumentar a sensibilidade das células para ser radiossensibilizadas para radiação eletromagnética e/ou para promover o tratamento de doenças as quais são tratáveis com radiação eletromagnéticas. Doenças que são tratáveis com radiação eletromagnética incluem doenças neoplásicas, tumores benignos e malignos, e células cancerosas. O tratamento com radiação eletromagnética de outras doenças não listadas neste documento também é contemplado.

[0071] “Quantidade eficaz” refere-se à quantidade requerida para produzir o efeito desejado.

[0072] “Substituído” significa que pelo menos um hidrogênio em um grupo designado é substituído por outro radical, desde que a valência norma do grupo designado não seja excedida. A respeito de qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, tais grupos não se destinam a introduzir qualquer substituição que seja estericamente impraticável, sinteticamente inviável e/ou inerentemente instável. Em algumas modalidades da invenção, como descrito neste documento, um substituinte pode substituir um radical, o qual dito radical é ele mesmo um substituinte. Por exemplo, no composto mostrado abaixo, para fins ilustrativos apenas, o anel de piperazinila é uma heterociclila, que pode ser substituída por 0-4 substituintes, como descrito neste documento. No composto de exemplo, o anel de piperazinila é substituído por arilsulfonila, em que arila é fenila e em que a arilsulfonila pode ser ainda substituída 0-4 vezes como descrito neste documento. No

composto de exemplo, o segmento fenilsulfonila é ainda substituída por tert-butila. Esse exemplo é dado para fins ilustrativos apenas e não se destina a ser limitados de qualquer modo.



[0073] “Sujeito” refere-se a uma célula ou tecido, *in vitro* ou *in vivo*, um animal ou um humano. Pode-se também se referir a um sujeito animal ou humano como um “paciente”.

[0074] “Animal” refere-se a um organismo vivo tendo sensação e o poder de movimento voluntário, e que requer para sua existência oxigênio e comida orgânica. Exemplos incluem, sem limitação, membros das espécies humana, mamífera e primata.

[0075] Amplamente, os compostos e composições da presente invenção podem ser usados para tratar ou prevenir dano ou morte celular devido a necrose ou apoptose, isquemia cerebral e reperfusão ou doenças neurodegenerativas em um animal, tal como um humano. Os compostos e composições da presente invenção podem ser usados para estender a sobrevivência e capacidade proliferativa de células e, desse modo, podem ser usados para tratar ou prevenir doenças associadas com os as mesmas; eles alteram a expressão de genes de células senescentes; e eles radiosensibilizam células de tumor hipóxicas. Preferencialmente, os compostos e composições da invenção podem ser usados para tratar ou prevenir danos a tecidos resultante de dano ou morte celular devido a necrose ou apoptose, e/ou afetar atividade neuronal, tanto mediada quanto não mediada por toxicidade por NMDA. Os compostos da presente invenção não são limitados a ser úteis no tratamento de neurotoxicidade mediada por glutamato e/ou vias

biológicas NÃO-mediadas. Além disso, os compostos da invenção podem ser usados para tratar ou prevenir outros danos a tecidos relacionados a ativação PARP, como descrito neste documento.

[0076] A presente invenção proporciona compostos que inibem a atividade de polimerase *in vitro* e/ou *in vivo* de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), e composições contendo os compostos revelados.

[0077] A presente invenção proporciona métodos para inibir, limitar e/ou controlar a atividade de polimerase *in vitro* e/ou *in vivo* de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) em qualquer das soluções, células, tecidos, órgãos ou sistemas de órgãos. Em uma modalidade, a presente invenção proporciona métodos para limitar ou inibir atividade PARP em um mamífero, tal como um humano, tanto local quanto sistematicamente.

[0078] Os compostos da invenção agem como inibidores PARP para tratar ou prevenir cânceres quimioterapêuticos. Os compostos da invenção agem como inibidores PARP para tratar ou prevenir câncer sensibilizando células para os efeitos citotóxicos da radiação. Os compostos da invenção agem como inibidores PARP para tratar ou prevenir câncer de mama associado com BRCA1/2.

[0079] Os compostos da presente invenção podem possuir um ou mais centro(s) assimétrico(s) e, assim, podem ser produzidos como misturas (racêmica e não racêmica) de estereoisômeros ou como enantiômeros ou diastereômeros individuais. Os estereoisômeros podem ser obtidos usando-se um material primário opticamente ativo, resolvendo uma mistura racêmica ou não racêmica de um intermediário em algum estágio apropriado da síntese, ou por resolução do composto de Fórmula (I). É entendido que os estereoisômeros individuais, bem como misturas (racêmicas e não racêmicas) de estereoisômeros são englobados pelo escopo da presente invenção.

[0080] Os compostos da invenção são úteis em uma forma de base livre, na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos

farmaceuticamente aceitáveis, ésteres farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, e na forma de estereoisômeros farmaceuticamente aceitáveis. Estas formas estão todas dentro do escopo da revelação.

[0081] “Hidrato”, “éster”, “solvato” ou “sal farmaceuticamente aceitável” referem-se a um sal, hidrato, éster ou solvato dos compostos inventivos que possuem a atividade farmacológica desejada e que não é nem biologicamente nem de outra forma indesejada. Ácidos orgânicos podem ser usados para produzir sais, hidratos, ésteres ou solvatos, tais como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, bissulfato, sulfamato, sulfato, naftilato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentano-propionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tosilato e undecanoato. Ácidos inorgânicos podem ser usados para produzir sais, hidratos, ésteres ou solvatos, tais como hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiódeto e tiocianato.

[0082] Exemplos de sais, hidratos, ésteres ou solvatos básicos apropriados incluem hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos de amônia, sais de metal alcalino, tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metal alcalino terroso, tais como sais de cálcio e magnésio, sais de alumínio e sais de zinco.

[0083] Sais, hidratos, ésteres ou solvatos podem ser também formados com bases orgânicas. Bases orgânicas apropriadas para a formação de sais de adição básica, hidratos, ésteres ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem aqueles que são não tóxicos e fortes o suficiente para formar tais sais, hidratos, ésteres ou solvatos. Para fins de ilustração, a classe de tais bases orgânicas pode incluir mono, di e trialkilaminas, tais como metilamina, dimetilamina, trietilamina e dicitclohexilamina; mono-

, di ou trihidroxialquilaminas, tais como mono-, di e trietanolamina; aminoácidos, tais como arginina e lisina; guanidina; N-metil-glucosamina; N-metil-glucamina; L-glutamina; N-metil-piperazina; morfolina; etilenodiamina; N-benzil-fenetilamina; (trihidrôxi-metil)aminoetano; e semelhantes. Ver, por exemplo, “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.*, **66**:1, 1-19 (1977). Consequentemente, grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com agentes incluindo: haletos de alquila inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dialquila, tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; haletos de cadeia longa, tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; e haletos de aralquila, tais como brometos de benzila e de fenetila.

[0084] Os sais de adição ácidas, hidratos, éteres ou solvatos dos compostos básicos podem ser preparados tanto dissolvendo-se a base livre de um composto da presente invenção em uma solução de álcool aquosa ou aquosa ou outro solvente apropriado contendo o ácido ou base apropriados, quanto isolando-se o sal por evaporação da solução. Alternativamente, a base livre de um composto da presente invenção pode ser reagida com um ácido, bem como reagindo um composto da presente invenção tendo um grupo ácido no mesmo com uma base, tal que as reações são em um solvente orgânico, caso em que o sal separa diretamente ou pode ser obtido concentrando-se a solução.

[0085] “Pró-droga farmaceuticamente aceitável” refere-se a um derivado dos compostos inventivos que sofre biotransformação antes de apresentar seu(s) efeito(s) farmacológico(s). A pró-droga é formulada com o(s) objetivo(s) de estabilidade química melhorada, aceitação e observância pelo paciente melhoradas, biodisponibilidade melhorada, duração da ação prolongada, seletividade do órgão melhorada, formulação melhorada (por exemplo, hidrossolubilidade aumentada), e/ou efeitos colaterais diminuídos (por exemplo, toxicidade). A pró-droga pode ser facilmente preparada dos compostos inventivos usando

métodos conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos por *Burgers Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172-178, 949-982 (1995). Por exemplo, os compostos inventivos podem ser transformados em pró-drogas convertendo-se um ou mais dos grupos hidróxi ou carbóxi em ésteres.

[0086] “Metabólito farmacologicamente aceitável” se refere a drogas que sofreu uma transformação metabólica. Após a entrada no corpo, a maioria das drogas são substratos para reações químicas que podem mudar suas propriedades físicas e efeitos biológicos. Estas conversões metabólicas, que normalmente afetam a polaridade do composto, alteram a forma na qual as drogas são distribuídas no corpo e excretadas dele. Entretanto, em alguns casos, metabolismo de uma droga é requerido para efeito terapêutico. Por exemplo, drogas anticâncer da classe antimetabólito devem ser convertidas para suas formas ativas após elas terem sido transportadas para dentro da célula de câncer. Uma vez que a maioria das drogas sofre transformação metabólica de algum tipo, as reações bioquímicas que desempenham um papel no metabolismo da droga podem ser numerosas e diversas. O principal local de metabolismo de droga é o fígado, embora outros tecidos possam também participar.

[0087] Além disso, os métodos das invenções podem ser usados para tratar câncer e para quimiossensibilizar e radiosensibilizar células de câncer e/ou tumor. O termo “câncer”, como usado neste documento, é definido amplamente. Os compostos da presente invenção podem potencializar os efeitos de “agentes anticâncer”, termo o qual também engloba “agentes anticrescimento de célula tumoral”, “agentes quimioterapêuticos”, “agentes citostáticos”, “agentes citotóxicos” e “agentes antineoplásicos”. O termo “câncer de mama associado com BRCA1/2” engloba câncer de mama no qual as células de câncer de mama são deficientes nos genes supressores de tumor câncer de mama BRCA1 e/ou BRCA2.

[0088] Por exemplo, os métodos da invenção são úteis para tratar

cânceres tais como tumores produtores de ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, câncer do córtex adrenal, câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer de mama, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica, câncer colorretal, linfoma de célula T cutâneo, câncer endometrial, câncer do esôfago, sarcoma de Ewing, câncer da vesícula biliar, leucemia de célula pilosa, câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer renal, câncer hepático, câncer pulmonar (de célula pequena e/ou não pequena), efusão peritoneal maligna, efusão pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo, neuroblastoma, linfoma não-Hodgkin, osteosarcoma, câncer ovariano, câncer do ovário (células germinativas), câncer de próstata, câncer pancreático, câncer de pênis, retinoblastoma, câncer de pele, sarcoma de tecidos moles, carcinomas de células escamosas, câncer estomacal, câncer testicular, câncer da tireoide, neoplasmos trofoblásticos, câncer uterino, câncer vaginal, câncer da vulva e tumor de Wilm.

[0089] Em algumas modalidades não limitadoras, as células de câncer e/ou tumor são selecionadas do grupo que consiste em câncer do cérebro, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer do pulmão de células não pequenas, câncer testicular, câncer ovariano, câncer de cólon e câncer retal.

[0090] A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de um composto de Fórmula (I) e (ii) um portador farmaceuticamente aceitável.

[0091] A discussão acima relacionada à utilidade das modalidades preferidas e à administração dos compostos da presente invenção também se aplica à composição farmacêutica da presente invenção.

[0092] O termo “portador farmaceuticamente aceitável”, como usado neste documento, se refere a qualquer portador, diluente, excipiente, agente de suspensão, agente lubrificante, adjuvante, veículo, sistema de suprimento, emulsificador, desintegrante, absorvedor, preservativo,

surfactante, corante, flavorizante ou adoçante.

[0093] Para estes fins, a composição da invenção pode ser administrada oralmente, parenteralmente, por *spray* de inalação, por adsorção, por absorção, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente, intraventricularmente, via um reservatório implantado em formulações de dosagem contendo portadores farmacologicamente aceitáveis não tóxicos convencionais, ou por qualquer outra forma de dosagem conveniente. O termo parenteral, como usado neste documento, inclui injeção intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal intraventricular, intraesternal, e intracranial ou técnicas de infusão.

[0094] Quando administrada parenteralmente, a composição estará normalmente em uma unidade dose, forma injetável estéril (solução, suspensão ou emulsão que é preferencialmente isotônica com o sangue do recipiente com um portador farmacologicamente aceitável. Exemplos de tais formas injetáveis estéreis são suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão. As formas injetáveis estéreis podem também ser soluções injetáveis estéreis ou suspensões em diluentes ou solventes parenteralmente aceitáveis não tóxicos, por exemplo, como soluções em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, soro fisiológico, solução de Ringer, solução de dextrose, solução de cloreto de sódio isotônica, e solução de Hank. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente empregados como solventes ou meios de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo insípido pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos, óleo de milho, de semente de algodão, de amendoim, e de gergelim. Ácidos graxos, tais como oleato de etila, miristato de isopropila, e ácido oléico e seus derivados glicerídeos, incluindo óleo de oliva e óleo de rícino, especialmente nas suas versões polioxietiladas, são úteis na preparação

de injetáveis. Estas soluções ou suspensões de óleo podem também conter diluentes ou dispersantes de álcool de cadeia longa.

[0095] O soro fisiológico estéril é um portador preferido e os compostos são frequentemente suficientemente solúveis em água para serem compostos como uma solução. O portador pode conter quantidades menores de aditivos, tais como substâncias que aumentam a solubilidade, isotonicidade, e estabilidade química, por exemplo, antioxidantes, tampões e preservativos.

[0096] Formulações apropriadas para administração nasal ou bucal (tais como formulações de dispensação de talco autoimpulsionador) podem compreender cerca de 0,1% a cerca de 5% p/p, por exemplo 1% p/p de ingrediente ativo. As formulações para uso médico humano da presente invenção compreendem um ingrediente ativo em associação com um portador farmacologicamente aceitável, assim, e opcionalmente outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s).

[0097] Quando administrada oralmente, a composição será normalmente formulada em formas de unidade dose tais como comprimidos, pílulas, pó, grânulos, esferas, pastilhas mastigáveis, cápsulas, líquidos, suspensões ou soluções aquosas, ou formas de dosagem similares, usando equipamento e técnicas convencionais conhecidas na técnica. Tais formulações tipicamente incluem um portador sólido, semissólido ou líquido. Portadores exemplificativos incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, óleo mineral, manteiga de cacau, óleo de teobroma, alginatos, tragacanto, gelatina, xarope, metilcelulose, monolaurato de polioxietileno sorbitano, hidroxibenzoato de metila, hidroxibenzoato de propila, talco, estearato de magnésio e semelhantes.

[0098] A composição da invenção é preferencialmente administrada como uma cápsula ou comprimido contendo uma dose única ou dividida do composto de Fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo. A composição pode ser administrada como uma solução, suspensão ou emulsão estéril, em uma dose única ou dividida.

Comprimidos podem conter portadores tais como lactose e amido de milho, e/ou agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio. Cápsulas podem conter diluentes, incluindo lactose e amido de milho seco.

[0099] Um comprimido pode ser feito comprimindo ou moldando o ingrediente ativo opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Tabletes comprimidos podem ser preparados comprimindo-se, em uma máquina apropriada, o ingrediente ativo em uma forma fluidizante, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturadas com um ligante, lubrificante, diluente inerte, superfície ativa, ou agente dispersante. Comprimidos moldados podem ser feitos moldando-se em uma máquina apropriada, uma mistura do ingrediente ativo pulverizado e um portador apropriado umedecido com um diluente líquido inerte.

[00100] Os compostos desta invenção podem também ser administrados retalmente na forma de supositórios. Estas composições podem ser preparadas misturando-se a droga com um excipiente não irritativo apropriado, que é sólido em temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal e, assim, derreterão no reto para liberar a droga. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e glicóis de polietileno.

[00101] As composições e métodos da invenção também podem utilizar tecnologia de liberação controlada. Desse modo, por exemplo, os compostos revelados podem ser incorporados em matriz de polímero hidrofóbico para liberação controlada durante um período de dias. A composição da invenção pode, então, ser moldada em um implante sólido, ou emplastro externamente aplicado, apropriado para fornecer concentrações eficazes dos inibidores PARP durante um período prolongado de tempo sem a necessidade para frequente readministração. Esses filmes de liberação controlada são bem conhecidos da técnica. Particularmente preferidos são sistemas de suprimento transdérmico. Outros exemplos de polímeros comumente empregados para este fim que podem ser usados na presente invenção

incluem copolímero de acetato de etileno-vinila não degradável, copolímeros de ácido glicólico-ácido láctico degradável, que podem ser usados externamente ou internamente. Certos hidrogéis, tais como poli(hidroxi-etilmetacrilato) ou poli(vinilálcool), também podem ser úteis, mas para ciclos de liberação mais curtos do que sistemas de liberação de outros polímeros, tais como aqueles acima mencionados.

[00102] Numa modalidade, o portador é um polímero biodegradável sólido ou mistura de polímeros biodegradáveis com características de liberação constante e cinética de liberação apropriadas. A composição da invenção pode, então, ser moldada em um implante sólido apropriado para fornecer concentrações eficazes dos compostos da invenção durante um período de tempo prolongado sem a necessidade de frequente readministração. A composição da presente invenção pode ser incorporada no polímero biodegradável ou na mistura de polímeros de qualquer forma apropriada conhecida daqueles de conhecimento comum na técnica e pode formar uma matriz homogênea com o polímero biodegradável, ou pode ser encapsulado de alguma forma dentro do polímero, ou pode ser moldado em um implante sólido.

[00103] Em uma realização, o polímero biodegradável ou mistura de polímeros é usado para formar um “depósito” macio contendo a composição farmacêutica da presente invenção que pode ser administrado como um líquido dispersível, por exemplo, por injeção, mas que permanece suficientemente viscoso para manter a composição farmacêutica dentro da área localizada ao redor do local da injeção. O tempo de degradação do depósito assim formado pode ser variado de vários dias até uns poucos anos, dependendo do polímero selecionado e seu peso molecular. Usando uma composição de polímero em forma injetável, até a necessidade de fazer uma incisão pode ser eliminada. Em qualquer caso, um “depósito” de suprimento flexível ou dispersível se ajustará à forma do espaço que ocupa com o corpo com um mínimo de trauma a tecidos circundantes. A composição farmacêutica da presente invenção é usada em quantidades que são terapeuticamente

eficazes, e podem depender do perfil de liberação desejado, da concentração da composição farmacêutica requerida para o efeito sensibilizador, para o período de tempo que a composição farmacêutica tem que ser liberada para tratamento.

[00104] Os compostos da invenção são usados na composição em quantidades que são terapeuticamente eficazes. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes preservativos, estabilizadores, *welling* ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica, e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas, tais como, sem limitação, os agentes quimioterapêuticos específicos enumerados neste documento. As composições são preparadas conforme os métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, e contêm cerca de 0,1 a 75% por peso, preferencialmente cerca de 1 a 50% por peso, do composto da invenção.

[00105] Para serem terapeuticamente eficazes como objetivos do sistema nervoso central, os compostos da presente invenção devem penetrar facilmente a barreira hematoencefálica quando administrados perifericamente. Os compostos que não podem penetrar a barreira hematoencefálica podem ser eficazmente administrados por uma rota intraventricular ou outro sistema de suprimento apropriado adequado para administração ao cérebro.

[00106] Para uso médico, a quantidade requerida do ingrediente ativo para alcançar um efeito terapêutico variará com o composto, rota de administração, mamífero sob tratamento particulares e com a desordem ou doença particular sendo tratada. Uma dose sistemática apropriada de um composto da presente invenção ou um sai farmaceuticamente aceitável do mesmo para um mamífero sofrendo de qualquer das condições como descritas acima neste documento, é na faixa de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg do composto ingrediente ativo, a dosagem típica sendo de cerca de 1 a cerca de 10 mg/kg.

[00107] Fica entendido, no entanto, que um nível de dose específico

para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, da idade, do peso corporal, do estado geral de saúde, da dieta, do tempo de administração, da taxa de excreção, da combinação de droga e da severidade da doença particular sendo tratada e da forma de administração.

[00108] É entendido que o médico ou veterinário de conhecimento comum determinará e prescreverá facilmente a quantidade eficaz do composto para tratamento profilático ou terapêutico da condição para qual o tratamento é administrado. Procedendo desse modo, o médico ou veterinário pode, por exemplo, empregar um bolus intravenoso seguido por uma infusão intravenosa e administrações repetidas, parenteralmente ou oralmente, como considerado apropriado. Enquanto é possível para um ingrediente ativo ser administrado sozinho, é preferível que se apresente como uma formulação.

[00109] Quando preparando uma forma de dosagem incorporando as composições da invenção, os compostos podem também ser misturados com excipientes convencionais, tais como ligantes, incluindo gelatina, amido pré-gelatinizado, e semelhantes; lubrificantes, tais como óleo vegetal hidrogenado, ácido esteárico, e semelhantes; diluentes, tais como lactose, manose, e sacarose; desintegrantes, tais como carboximetilcelulose e amido glicolato de sódio; agentes de suspensão, tais como povidona, álcool de polivinila, e semelhantes; absorventes, tais como dióxido de silicone; preservativos, tais como metilparabeno, propilparabeno e benzoato de sódio; surfactantes, tais como lauril sulfato de sódio, polisorbato 80, e semelhantes; corantes; flavorizantes; e adoçantes. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos nas técnicas farmacêuticas e são descritas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton PA (por exemplo, 20th Ed., 2000), e *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por exemplo, 1^a, 2^a e 3^a Eds., 1986, 1994 e 2000, respectivamente).

[00110] A presente invenção refere-se ao uso de um composto de Fórmula (I) no preparo de um medicamento para o tratamento de qualquer doença ou desordem em um animal descrito neste documento. Em uma realização, os compostos da presente invenção são usados para tratar câncer. Em uma realização preferida, os compostos da presente invenção são usados para potencializar os efeitos citotóxicos de radiação ionizante. Nessa modalidade, os compostos da presente invenção agem como radiosensibilizador. Em uma realização preferida alternativa, os compostos da presente invenção são usados para potencializar os efeitos citotóxicos de agentes quimioterapêuticos. Nessa modalidade, os compostos da presente invenção agem como um quimiossensibilizador. Em outra realização preferida, os compostos da presente invenção são usados para inibir o crescimento de células tendo defeitos na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo.

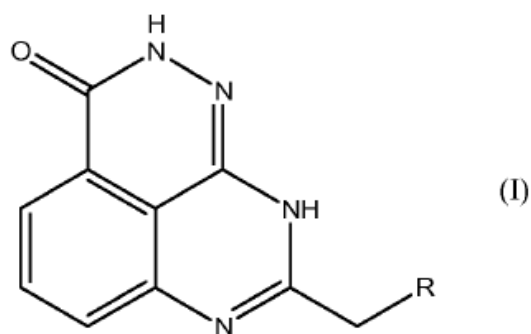
[00111] Qualquer agente quimioterapêutico farmacologicamente aceitável que age danificando DNA é apropriado como o agente quimioterapêutico da presente invenção. Em particular, a presente invenção contempla o uso de uma quantidade quimioterapeuticamente eficaz de pelo menos um agente quimioterapêutico incluindo, mas não limitado a: temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatina, cisplatina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferona-alfa, interferona-beta, interferona-gama, interleucina 2, irinotecano, paclitaxel, topotecano, um taxóide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-deoxidoxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etoposida 4-OH ciclofosfamida, um complexo de coordenação de platina, topotecano, e misturas dos mesmos. De acordo com um aspecto preferido, o agente quimioterapêutico é temozolomida.

[00112] A invenção contida neste documento demonstra a utilidade dos compostos e composições da presente invenção no tratamento e/ou prevenção de câncer, tal como por radiosensibilização e/ou quimiossensibilização de células de tumor e/ou de câncer para agentes

quimioterapêuticos, e para inibir o crescimento de células tendo defeitos na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo.

[00113] Os seguintes exemplos são para fins ilustrativos apenas e não se destinam a limitar o escopo do pedido.

[00114] Numa modalidade, a presente invenção proporciona um composto tetraaza fenaleno-3-ona de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R é

(a) NR^1R^2 , em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , alcóxi C_1-C_6 , alquenilóxi C_2-C_6 , fenila, fenóxi, benzilóxi,

$NR^A R^B$ (alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6), $NR^A R^B$ (alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6), (alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6)carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6)carbonila, (cicloalquila C_3-C_8)carbonila,

(alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6)oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6)oxicarbonila, (cicloalquila C_3-C_8)oxicarbonila,

arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)arila, (cicloalquila C₃-C₈)arila, arila,

heterociclila, heterociclil(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclil(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆); em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S, e em que cada de R^A e R^B são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈;

e R² é selecionado do grupo que consiste em alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈, alcóxi C₁-C₆, alquenilóxi C₂-C₆, fenila, fenóxi, benzilóxi, NR^XR^Y (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), NR^XR^Y (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)carbonila, (cicloalquila C₃-C₈)carbonila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)oxicarbonila,

(cicloalquila C₃-C₈)oxicarbonila, arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆)arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆)arila, (cicloalquila C₃-C₈)arila, arila,

heterociclila, heterociclil(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclil(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆); em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente

selecionados de O, N, ou S, e em que cada de R^X e R^Y são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , e cicloalquila C_3-C_8 ;

em que R^1 e R^2 são independentemente substituídos por entre 0 e 4 substituintes, cada um independentemente selecionados de halo, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , trifluormetila, trifluoretila, e amino; e desde que ambos R^1 e R^2 não possam ser metila, e R^2 não possa ser (fenil)prop-1-ila quando R^1 é hidrogênio; ou

(b) arilóxi, substituída por entre 0 e 4 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, alcóxi C_1-C_6 , trifluormetila, trifluoretila, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , $NR^C R^D$, $NR^C R^D$ (alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6), e $NR^C R^D$ (alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6) em que cada um de R^C e R^D é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , e cicloalquila C_3-C_8 ; e quando mais de um substituinte é da forma $NR^C R^D$, cada ocorrência de R^C e R^D é independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , e cicloalquila C_3-C_8 ; ou

(c) uma heterociclila tendo entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N ou S; e tendo entre 0 e 4 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, haloalquila, hidroxila, nitro, trifluormetila, trifluoretila, alquila de cadeia ramificada ou linear C_1-C_6 , alquenila de cadeia linear ou ramificada C_2-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alquenilóxi C_2-C_6 , fenila, fenóxi, benzilóxi, amino, tiocarbonila, ciano, imino, $NR^E R^F$ (alquila de cadeia

ramificada ou linear C₁-C₆), NR^ER^F(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) sulfidril, tioalquila, dioxa-espiroetila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) carbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) carbonila, (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) oxicarbonila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) oxicarbonila, arilcarbonila, sulfonila, arilsulfonila, aril(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), aril(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), aril(cicloalquila C₃-C₈), (alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆) arila, (alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆) arila, (cicloalquila C₃-C₈) arila, arila, heterociclila, heterociclila(alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆), e heterociclila(alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆), em que cada heterociclila tem entre 1 e 7 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, ou S, em que cada um de R^E e R^F é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; e quando mais do que um substituinte é da forma NR^ER^F, cada ocorrência de R^E e R^F é independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, e cicloalquila C₃-C₈; em que cada um dos ditos 0-4 substituintes é independentemente substituído por entre 0 e 4 outros substituintes, e cada dito outro substituinte é independentemente selecionado de halo, alquila de cadeia ramificada ou linear C₁-C₆, alquenila de cadeia linear ou ramificada C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈, alcóxi C₁-C₆, trifluormetila, trifluoretila, e amino; desde que R tenha pelo menos um substituinte quando R é um grupo N-piperidinila, N-pirrolidinila ou um N-morfolinila.

[00115] Em algumas modalidades, cada anel de cada heterociclila de Fórmula (I) é independentemente de 5-7 átomos de tamanho.

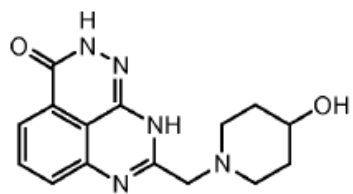
[00116] Algumas modalidades incluem um, dois ou três átomos de

nitrogênio em pelo menos um anel da heterociclila de Fórmula (I).

[00117] Em algumas modalidades, a heterociclila de Fórmula (I) compreende 1-3 anéis. Em algumas modalidades, a heterociclila tem 1-7 heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, N e S.

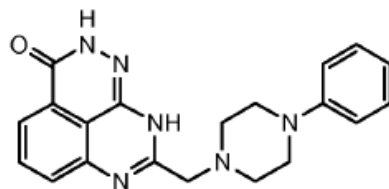
[00118] Em algumas modalidades, a heterociclila da Fórmula (I) é selecionada a partir do grupo que consiste em piperidinila, piperazinila, piridazinila, dihidropiridila, tetrahidropiridila, piridinila, pirimidinila, dihidropirimidinila, tetrahidrofrimidinila, hexahidropirimidinila, dihidropirazinila, tetrahidropirazinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirrolila, dihidropirrolila, imidazolila, dihidroimidazoila, pirazolila, dihidropirazolila, azepanila, [1,2]diazepanila, [1,3]diazepanila, [1,4]diazepanila, indolila, dihidroindolila, isoindolila, dihidroisoindoli, dihidroquinolila, tetrahidroquinolila, dihidroisoquinolila, e tetrahidroisoquinolila.

[00119] Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um composto selecionado do grupo que consiste em



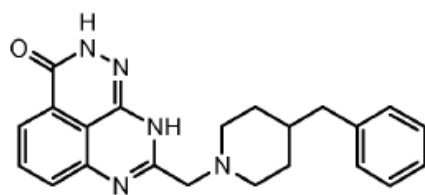
7

,



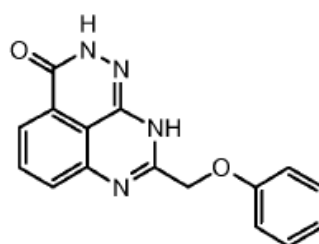
8

,



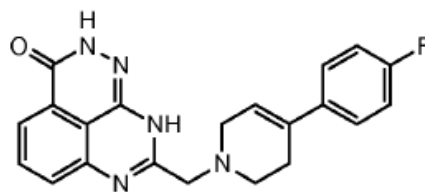
9

,



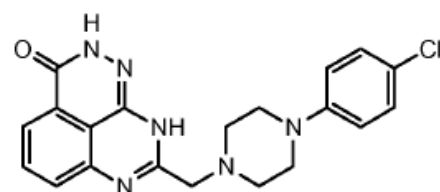
10

,



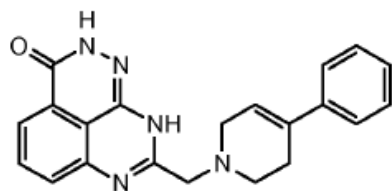
11

,



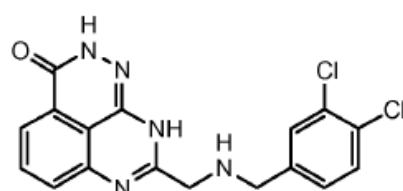
12

,



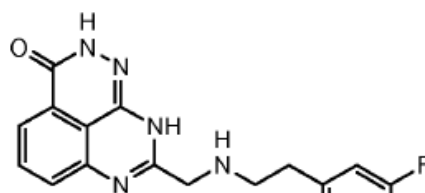
13

,



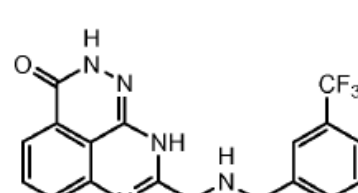
14

,



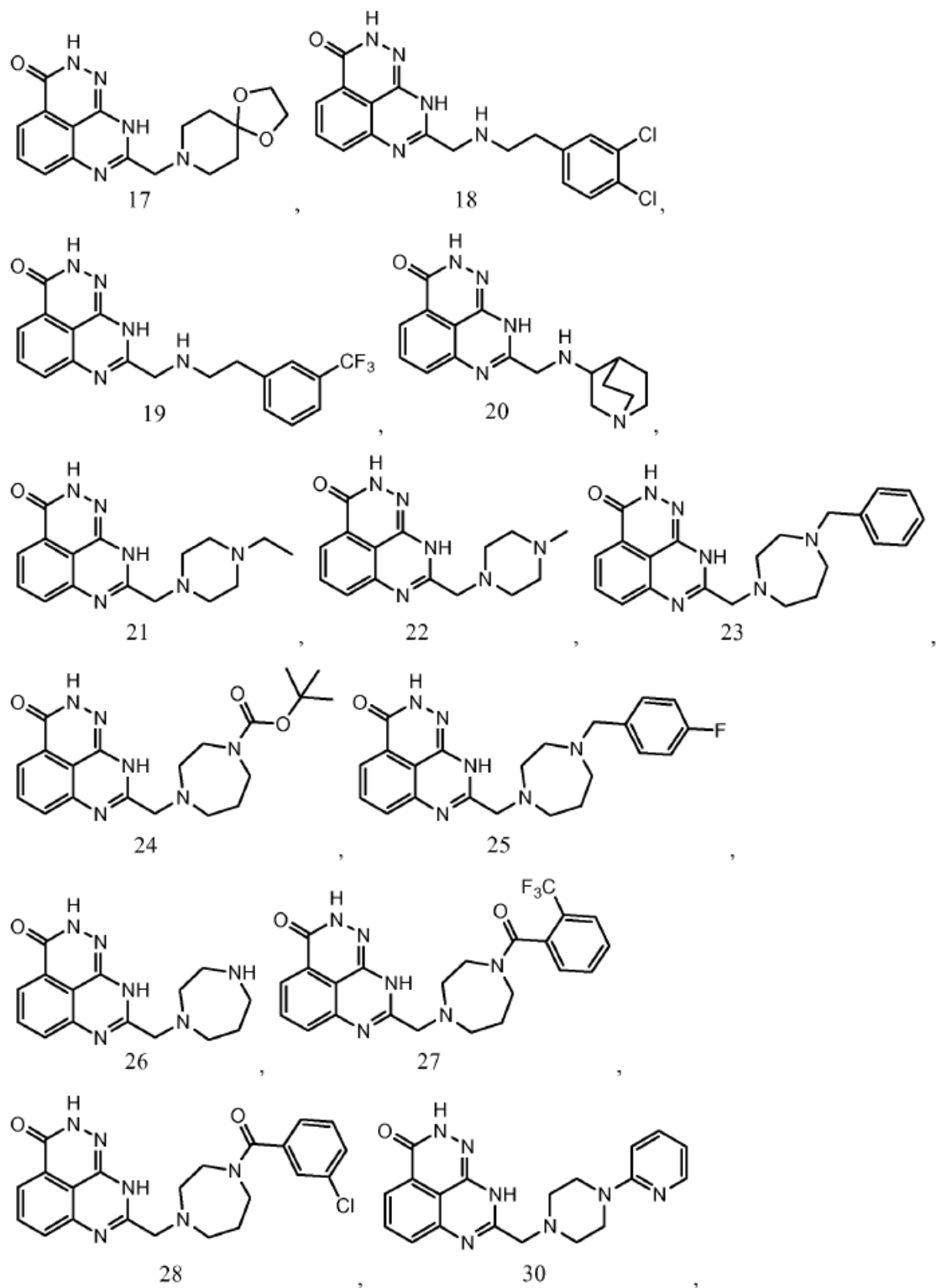
15

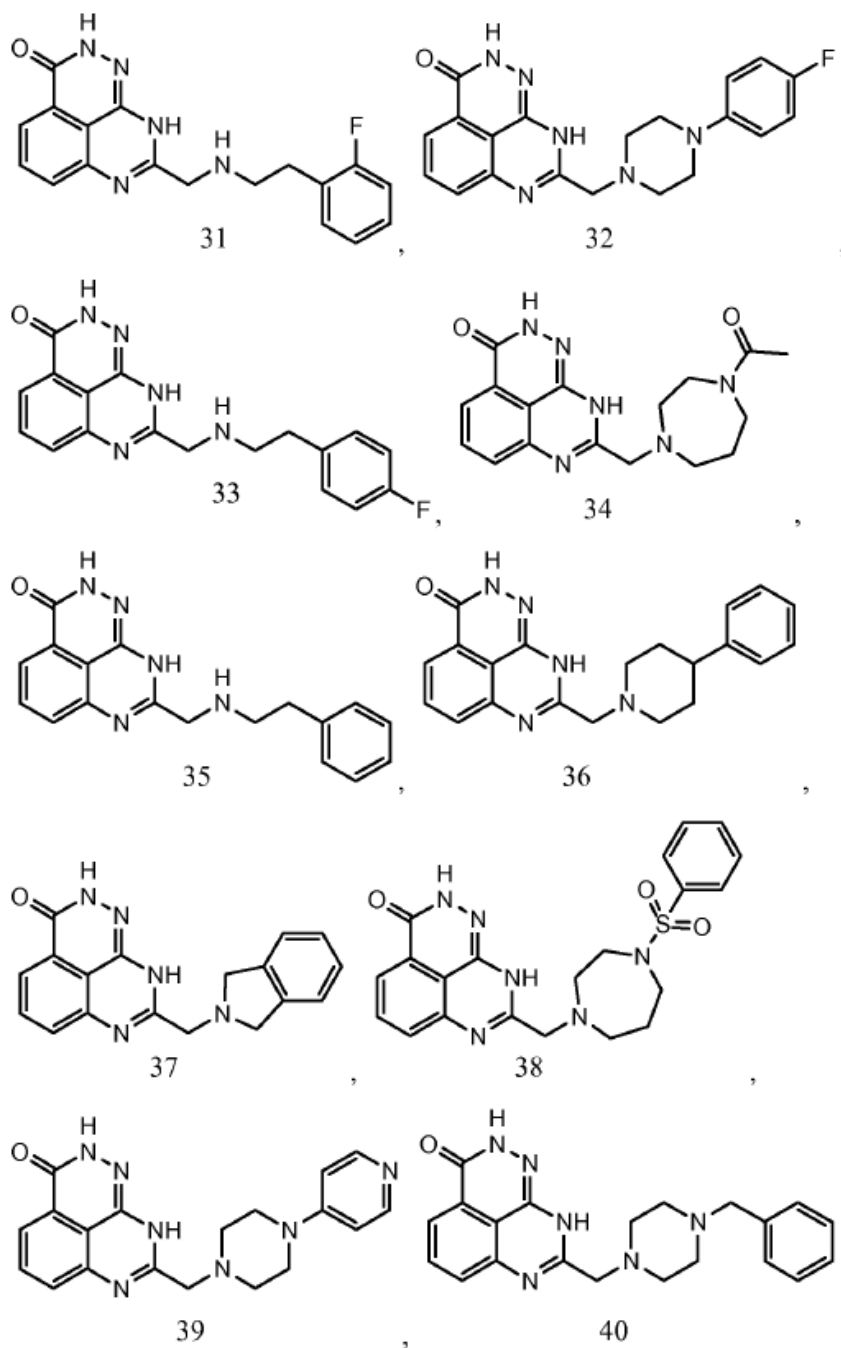
,

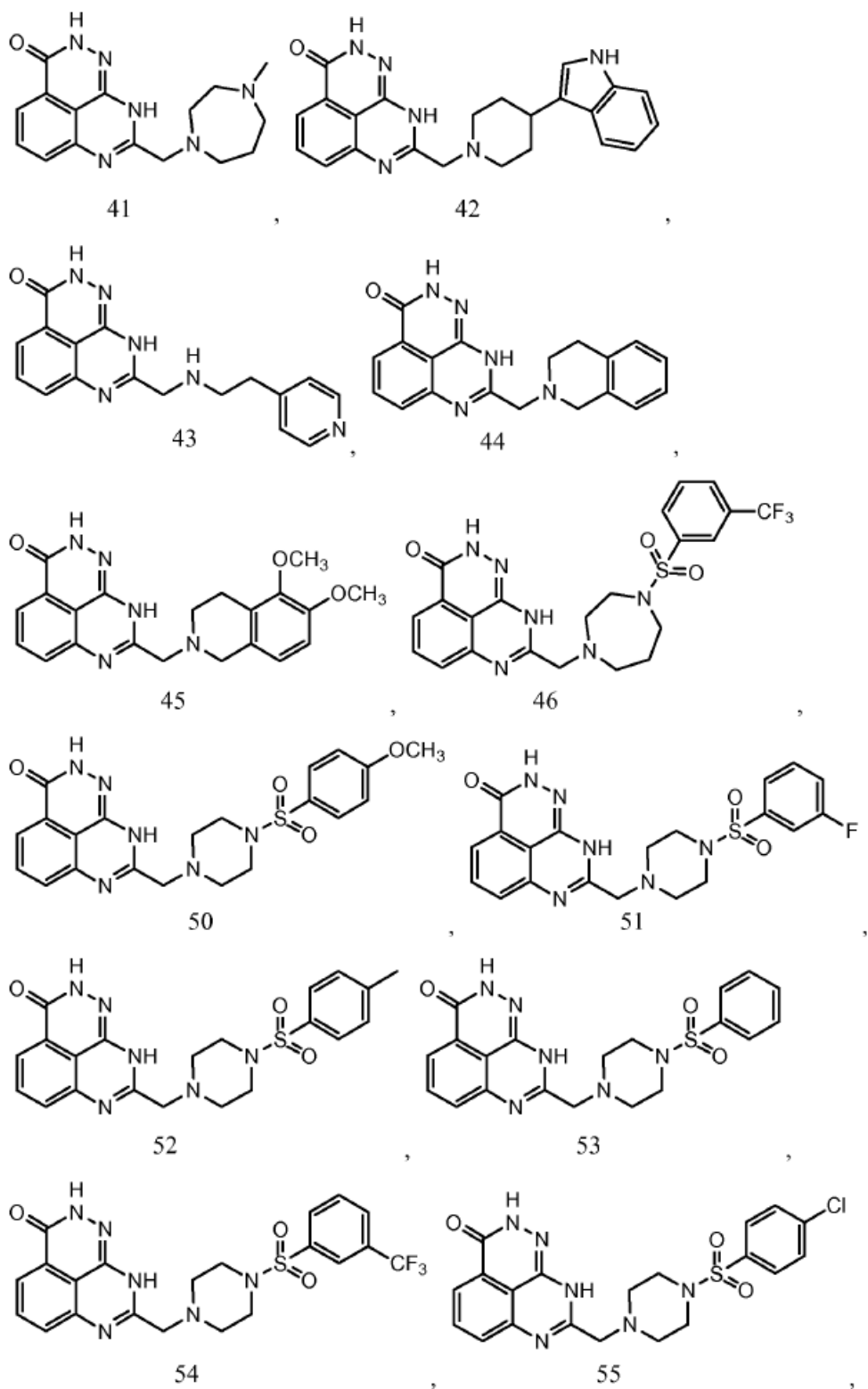


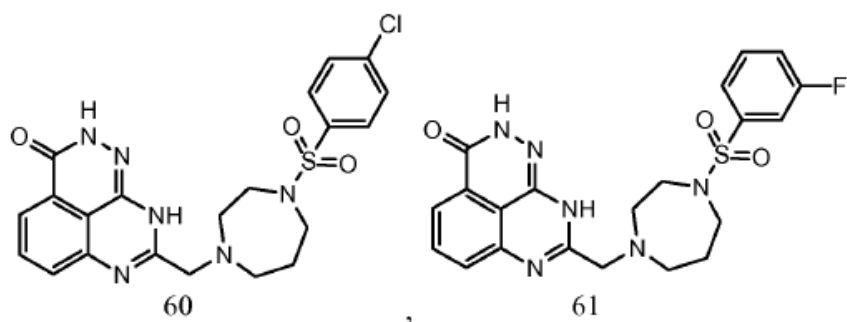
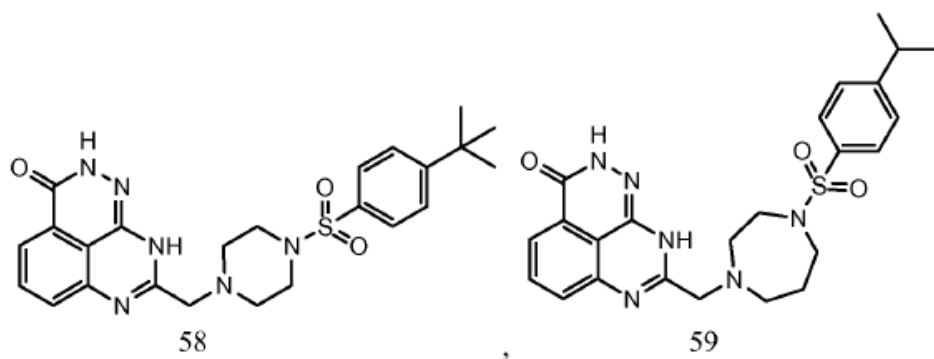
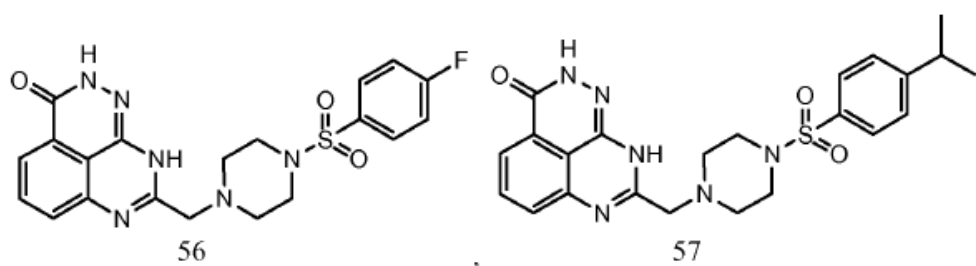
16

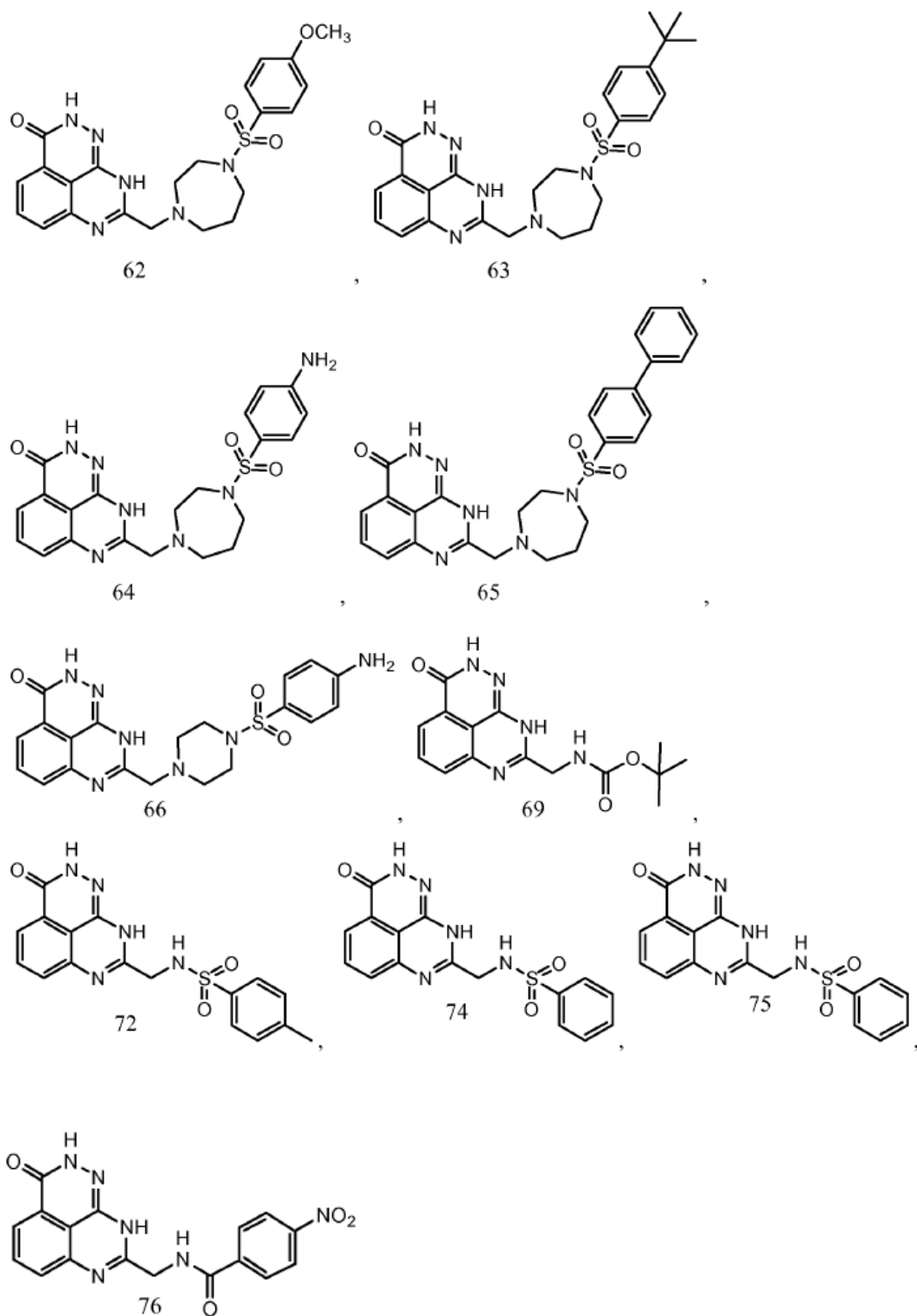
,





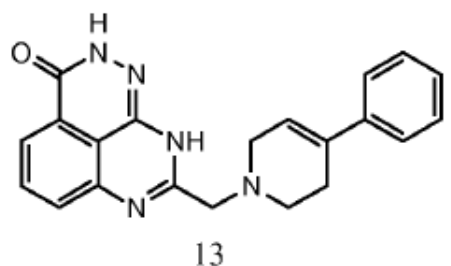






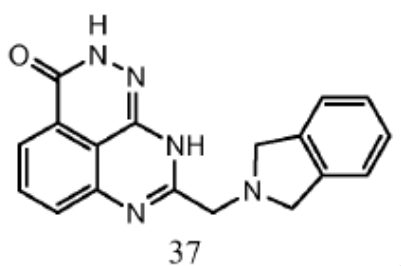
e sais farmaceuticamente aceitáveis dos
mesmos.

[00120] Em algumas modalidades, a invenção proporciona o composto que é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00121] Em algumas modalidades, a invenção proporciona o composto que é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00122] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método de quimiossensibilizar células de câncer em um mamífero em necessidade de quimioterapia, compreendendo a administração ao dito mamífero de um composto de Fórmula (I), como descrito neste documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o método de

quimissensibilização ainda compreende a administração ao dito mamífero de um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o referido composto quimiossensibilizador e o citado agente quimioterapêutico são administrados de modo essencialmente simultâneo.

[00123] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método de quimiossensibilizar células de câncer em um mamífero em necessidade de quimioterapia, compreendendo a administração a dito mamífero de um composto selecionado do grupo que consiste em compostos 7-28, 30-46, 50-66, 69, 72, 74-76, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como descrito neste documento. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o método de quimiossensibilização ainda compreende administrar ao referido mamífero um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o referido composto quimiossensibilizante e o citado agente quimioterapêutico são administrados de modo essencialmente simultâneo.

[00124] Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico da invenção é selecionado do grupo que consiste em temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatina, cisplatina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferona-alfa, interferona-beta, interferonagama, interleucina 2, irinotecano, paclitaxel, topotecano, um taxóide, dactinomicina, danorrubicina, 4'-deoxidoxorrubicina, deoxidoxorrubicina, bleomicina, pilcamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etoposida, 4-OH ciclofosfamida, um complexo de coordenação de platina, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico é temozolomida ou um sal do mesmo.

[00125] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método de radiosensibilizar células de câncer em um mamífero em necessidade de terapia de radiação compreendendo administrar a dito

mamífero um composto de Fórmula (I), como descrito neste documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável.

[00126] Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona um método de radiosensibilizar células de câncer em um mamífero em necessidade de terapia de radiação compreendendo administrar a dito mamífero um composto selecionado do grupo que consiste em compostos 7-28, 30-46, 50-66, 69, 72, 74-76 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como descrito neste documento. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável.

[00127] Em algumas modalidades, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), como descrito neste documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um portador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ainda compreende um agente quimioterapêutico, como descrito neste documento.

[00128] Em algumas modalidades, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado do grupo que consiste em compostos 7-28, 30-46, 50-66, 69, 72, 74-76, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, como descrito neste documento. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ainda compreende um agente quimioterapêutico, como descrito neste documento.

[00129] Em algumas modalidades, as células de câncer tratadas por métodos quimiossensibilizantes e/ou radiosensibilizantes da invenção são selecionados do grupo que consiste em tumores produtores de

ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, câncer do córtex adrenal, câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer de mama, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica, câncer colorretal, linfoma de célula T cutâneo, câncer endometrial, câncer do esôfago, sarcoma de Ewing, câncer da vesícula biliar, leucemia de célula pilosa, câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer renal, câncer hepático, câncer pulmonar (de célula pequena e/ou não pequena), efusão peritoneal maligna, efusão pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo, neuroblastoma, linfoma não-Hodgkin, osteosarcoma, câncer ovariano, câncer do ovário (células germinativas), câncer de próstata, câncer pancreático, câncer de pênis, retinoblastoma, câncer de pele, sarcoma de tecidos moles, carcinomas de células escamosas, câncer estomacal, câncer testicular, câncer da tireoide, neoplasmos trofoblásticos, câncer uterino, câncer vaginal, câncer da vulva e tumor de Wilm. Em algumas modalidades, as células de câncer tratadas pelos métodos de quimiossensibilização e/ou radiosensibilização da invenção são selecionados do grupo que consiste em câncer de cérebro, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer testicular, câncer ovariano, câncer de mama, câncer pulmonar de célula não pequena e câncer retal.

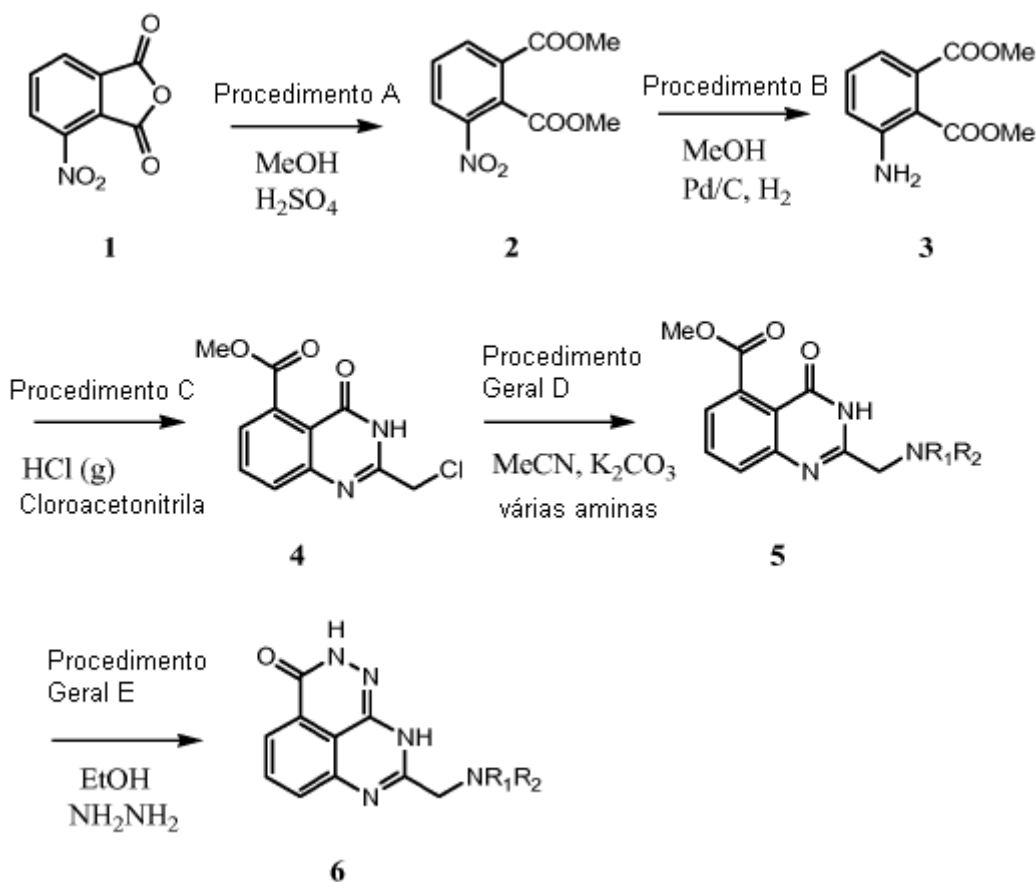
[00130] Em algumas modalidades, a invenção proporciona um método de tratamento de um mamífero tendo um câncer caracterizado por ter um defeito na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo, compreendendo administrar ao dito mamífero um composto de Fórmula (I), como descrito neste documento, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, as células cancerígenas têm um fenótipo selecionado do grupo que consiste em i) um defeito BRCA-1, ii) um

defeito BRCA-2, iii) um defeito BRCA-1 e BRCA-2, e iv) anemia Fanconi. Em algumas modalidades, as células cancerígenas são selecionadas de câncer de mama ou câncer ovariano.

[00131] Em algumas modalidades, a invenção proporciona um método de tratamento de um mamífero tendo um câncer caracterizado por ter um defeito na via de recombinação homóloga (HR) de reparação de DNA de filamento duplo, compreendendo administrar a dito mamífero um composto selecionado do grupo que consiste em compostos 7-28, 30-46, 50-66, 69, 72, 74-76, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, como descrito neste documento. Em algumas modalidades, dito mamífero é um humano. Em algumas modalidades, dita administração é administração de uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto e um portador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, as células de câncer têm um fenótipo selecionado do grupo que consiste em i) um defeito BRCA-1, ii) um defeito BRCA-2, iii) um defeito BRCA-1 e BRCA-2, e iv) anemia Fanconi. Em algumas modalidades, as células cancerígenas são selecionadas de câncer de mama ou câncer ovariano.

Procedimentos Sintéticos para os Compostos Revelados

Esquema 1



Procedimento A: Preparação de ácido 3-nitro-ftálico dimetil éster, **2**

[00132] A uma solução agitada de 4-nitro-isobenzofurano-1,3-diona (150g, 0,78 mol), **1**, em 2 L de MeOH foi adicionado 50 mL de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi aquecida para refluxo por 16 horas. A solução misturada foi resfriada para temperatura ambiente e então derramada em 3 L de água gelada e resultado em um precipitado branco pesado. Isto foi triturado por 15 minutos e o precipitado foi filtrado e o sólido foi lavado com água cuidadosamente e seco para fornecer 120 g de ácido 3-nitro-ftálico dimetil éster, **2**, como um sólido branco (65%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,54 (d, *J* = 7,25 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). ¹³C NMR: 52,03, 52,29, 111,02, 115,67, 119,08, 131,80, 133,68, 148,80, 167,64, 168,63.

Procedimento B: Preparação de ácido 3-amino-ftálico dimetil éster, **3**

[00133] O composto **2** (205 g, 1,0 mol) foi dissolvido em 2 L de MeOH. Pd/C 10% catalítico foi adicionado e a solução foi hidrogenada sob H₂ (45 psi) em um aparelho de hidrogenação Parr em temperatura ambiente durante a noite. Filtrado por celite e evaporado para fornecer um rendimento quantitativo de ácido 3-amino ftálico dimetil éster, **3**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,26 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). ¹³C NMR: 51,51, 51,77, 110,50, 115,16, 118,56, 131,26, 148,28, 167,12, 168,11.

Procedimento C: Preparação de ácido 2-clorometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **4**:

[00134] 100 mL de cloroacetonitrila foi deixado agitar em 130 mL de 1,4 dioxano em temperatura ambiente. Gás HCl seco foi borbulhado pela solução por trinta minutos seguido pela adição de 30 g de ácido 3-amino-1,2-ftálico dimetil éster, **3**. A reação foi refluída por aproximadamente três horas, resultando em um precipitado branco pesado. A suspensão foi resfriada com um banho de gelo, filtrada e lavada com pentano para remover quaisquer solventes residuais. 30 g (83%) de um sólido branco analiticamente puro, **4**, foi isolado. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,88 (t, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,08 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); ¹³C NMR: 42,21, 54,86, 119,95, 127,77, 130,86, 135,71, 136,78, 150,59, 155,70, 162,49, 171,24.

Procedimento Geral D: Preparação de compostos, **5**:

[00135] Substituição do grupo cloro do composto **4** por nucleófilos, tais como amina, usando o Procedimento geral D fornece os compostos **5**. A uma solução do composto de cloro **4** em DMF seco ou MeCN é

adicionado carbonato de potássio e um nucleófilo, tal como uma amina. A mistura reagente é aquecida para 70 °C por 12 horas e resfriada para temperatura ambiente. É adicionada água à mistura reagente, seguido por acetato de etila. A camada orgânica é coletada, lavada com água, salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes são removidos em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando acetato de etila/hexanos como eluente para fornecer os produtos **5** em 50 – 95% de rendimento. Um exemplo foi dado na preparação do composto 7.

Procedimento Geral E: Preparação dos compostos, **6**:

[00136] Um anel 2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona pode ser formado por condensação dos compostos **6** com hidrazina. A uma solução dos compostos **6** em etanol absoluto é adicionado excesso de hidrazina anidrosa em temperatura ambiente. A solução é refluída durante a noite e resfriada para temperatura ambiente. É adicionada água gelada e sólido branco é separado. O sólido é coletado por filtração a vácuo e lavado com água e pequena quantidade de metanol para fornecer produtos sólidos brancos **6** em 40 – 90% de rendimento. Um exemplo foi dado na preparação do composto 7.

Exemplo 1

Preparação de 8-(4-hidróxi-piperidina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, 7.

[00137] Seguindo o Procedimento Geral D: Uma solução de MeCN (25 ml), 4-hidroxipiperidina (0,46 mg, 4,5 mmol), **4** (1,0 g, 3,9 mmol), e carbonato de potássio (1 g, 7 mmol) foi deixada refluxando sob nitrogênio e agitada durante a noite. A mistura reagente foi evaporada até a aridez e extraída com diclorometano. Purificada com uma coluna de sílica usando 9:1 diclorometano/MeOH para fornecer 1,05 g (84%) de

um sólido quase branco, ácido 2-(4-hidróxi-piperidina-1-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **7a**.

[00138] Seguindo o Procedimento Geral E: A uma solução de composto **7a** (1,0 g, 3,1 mmol) em EtOH (20 mL) quando refluindo foi adicionado monohidrato de hidrazina (7 mL, grande excesso) e aquecida durante a noite. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e H₂O (15 mL) foi adicionada, resultando em um precipitado branco pesado. Filtrado e lavado com 1:1 EtOH/H₂O para fornecer 0,6 g (64%) de um sólido branco analiticamente puro, 7. MP: 168-171 °C; MS (ES⁺): 300; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1,46-1,55 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H) 2,15-2,23 (m, 2H) 2,70-2,75 (m, 2H) 3,16-3,18 (m, 1H) 3,25 (s, 2H) 3,47-3,55 (m, 1H) 7,30-7,33 (m, 1H) 7,60-7,64 (m, 2H). Anal. Calculado para C₁₅H₁₇N₅O₂.1.7 H₂O: C, 56,45; H, 6,06; N, 21,94; Encontrado: C, 56,10; H, 6,00; N, 22,25.

[00139] O composto **7** pode ser formulado com um ácido. Por exemplo: para uma solução de **7** (0,6 g, 2,0 mmol) em 10 mL de 1,4 dioxano/DMF (9:1) em 90 °C foi adicionado MsOH (0,14 mL, 2,1 mmol), resultando em um precipitado branco pesado. Filtrado e triturado em éter dietílico para fornecer 0,5 g (63%) de um sólido quase branco, sal de mesilato de **7**. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,55-1,58 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,15-3,50 (m, 4H), 3,63-3,65 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51-7,66 (m, 2H), 11,73 (s, 1H)

[00140] Anal. Calculado para C₁₅H₁₇N₅O₂.1CH₃SO₃H. 2H₂O: C, 44,54; H, 5,84; N, 16,23, S, 7,43; Encontrado: C, 44,48; H, 5,76; N, 16,27, S, 7,60.

[00141] Os seguintes compostos foram sintetizados de procedimentos similares de preparação do composto **7**, usando as aminas correspondentes apropriadas.

Preparação de 8-(4-fenil-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **8**.

[00142] Sintetizado pelo uso de 1-fenilpiperazina para Procedimento Geral D. 52% de rendimento global para os últimos dois passos. MS (ES+): 361; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,65-2,68 (m, 4H), 3,19-3,22 (m, 4H) 3,39 (s, 2H); 6,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,62-7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 11,23 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H); Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_1 \cdot 2,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 60,59; H, 6,10; N, 21,20; Encontrado: C, 60,48; H, 6,05; N, 21,35.

Preparação de 8-(4-benzil-piperidina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **9**.

[00143] Sintetizado pelo uso de 1-benzilpiperazina para Procedimento Geral D. 20% de rendimento global para os últimos dois passos. MS (ES-): 372; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1,22 – 1,50 (m, 5H), 2,45 – 2,55 (m, 4H), 2,85 (d, 2H), 3,28 (s, 2H), 7,14 – 7,19 (m, 3H), 7,25 – 7,30 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 11,25 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H); Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_1$: C, 70,76; H, 6,21; N, 18,75; Encontrado: C, 70,36; H, 6,18; N, 18,63.

Preparação de 8-fenoximetil-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **10**.

[00144] Sintetizado pelo uso de fenol para Procedimento Geral D. 60% de rendimento global para os últimos dois passos. MS (ES+): 293; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 4,90 (s, br, 3H), 7,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 11,20 (s, br, 1H), 11,80 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,25 \text{ N}_2\text{H}_4$: C, 61,24; H, 4,66; N, 20,08; Encontrado: C, 61,06; H, 4,27; N, 20,13.

Preparação de 8-[4-(4-flúor-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilmetil]-2,9-

dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **11**.

[00145] Sintetizado pelo uso de hidrocloreto de 4-(4-fluorfenil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina para Procedimento Geral D. 24% de rendimento global para os últimos dois passos. MS (ES⁺): 376; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,51 – 2,53 (s, br, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,24 (s, br, 2H), 3,46 (s, 2H), 6,16 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46 – 7,52 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,18 (s, br, 1H), 11,79 (s, 1H). Um sal de mesilato de **11** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,59 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 11,25 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₁₈FN₅O₁·1,0 CH₃SOH. 0,2 H₂O: C, 55,62; H, 4,75; N, 14,74; S, 6,75; Encontrado: C, 55,65; H, 4,71; N, 14,73; S, 6,74.

Preparação de 8-[4-(4-cloro-fenil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **12**.

[00146] Sintetizado pelo uso de 1-(4-clorofenil)-piperazina para Procedimento Geral D. 23% de rendimento global para as últimas duas etapas. Um sal de mesilato de **12** foi preparado. MS (ES⁺): 396; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,33 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 7,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 11,23 (s, br, 1H), 11,90 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₁₉ClN₆O₁. 1,0 CH₃SOH: C, 51,37; H, 4,72; N, 17,12; S, 6,53; Encontrado: C, 51,27; H, 4,91; N, 17,03; S, 6,48.

Preparação de 8-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **13**.

[00147] Sintetizado pelo uso de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina para Procedimento Geral D. 80% de rendimento global para os últimos dois

passos. MS (ES⁺): 358; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,56 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,23 – 7,27 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 11,27 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H). Um sal de mesilato de **13** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 2,84 – 2,88 (m, 2H), 3,65 – 3,69 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,21 – 6,25 (m, 1H), 7,32 – 7,44 (m, 4H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,30 (s, br, 1H), 11,93 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₁₉N₅O.1.0 CH₃SOH. 0,4 H₂O: C, 57,35; H, 5,21; N, 15,20; S, 6,96; Encontrado: C, 57,30; H, 5,16; N, 15,29; S, 7,10;

Preparação de 8-[(3,4-dicloro-benzilamino)-metil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **14**.

[00148] Sintetizado pelo uso de 3,4-diclorobenzilamina para Procedimento Geral D. 10% de rendimento global para os últimos dois passos. Um sal de mesilato de **14** foi preparado. MS (ES⁺): 375; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,33 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,69 – 7,88 (m, 4H), 11,31 (s, br, 1H), 11,91 (s, 1H).

Preparação de 8-[[2-(3-flúor-fenil)-etilamino]-metil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **15**.

[00149] Sintetizado pelo uso de 3-fluorfenetilamina para Procedimento Geral D. 12% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **15** foi preparado. MS (ES⁺): 338; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 3,02 – 3,08 (m, 2H), 3,34 – 3,38 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,08 – 7,18 (m, 3H), 7,37 – 7,44 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,92 11,35 (s, br, 1H), (s, 1H).

Preparação de 8-[(3-trifluormetil-benzilamino)-metil]-2,9-dihidro-

1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **16**.

[00150] Sintetizado pelo uso de 3-(trifluormetil)benzilamina para Procedimento Geral D. 14% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **16** foi preparado. MS (ES⁺): 374; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,33 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,86 (m, 5H), 7,99 (s, 1H), 11,25 (s, br, 1H), 11,91 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₉H₁₈F₃N₅O · 1,0 CH₃SOH · 1,0 H₂O: C, 46,82; H, 4,14; N, 14,37; S, 6,58; Encontrado: C, 46,81; H, 4,17; N, 14,64; S, 6,35.

Preparação de 8-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **17**

[00151] Sintetizado pelo uso de etileno cetal de 4-piperidona para Procedimento Geral D. 10% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 370; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 – 1,71 (m, 4H), 2,57 (s, br, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,23 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₇H₁₉N₅O₃ · 0,2 H₂O: C, 59,19; H, 5,67; N, 20,30; Encontrado: C, 59,03; H, 5,60; N, 20,63.

Preparação de 8-{[2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **18**.

[00152] Sintetizado pelo uso de 3,4-diclorofenetilamina para Procedimento Geral D. 17% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **18** foi preparado. MS (ES⁻): 387; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,36 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,30 – 7,43 (m, 2H), 7,61 – 7,75 (m, 3H), 7,79 – 7,84 (m, 1H), 11,31 (s, br, 1H), 11,91 (s, 1H).

Preparação de 8-{[2-(3-trifluormetil-fenil)-etilamino]-metil}-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **19**.

[00153] Sintetizado pelo uso de 2-(3-trifluormetil-fenil)-etilamina para Procedimento Geral D. 39% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **19** foi preparado. MS (ES⁻): 387; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,74 (s, 3H), 3,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,40 – 7,43 (m, 1H), 7,62 – 7,72 (m, 4H), 7,79 – 7,85 (m, 1H), 11,35 (s, br, 1H), 11,92 (s, 1H).

Preparação de 8-[(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilamino)-metil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **20**.

[00154] Sintetizado pelo uso de (S)-(-)-3-aminoquinuclidina para Procedimento Geral D. 23% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **20** foi preparado. MS (ES⁺): 325; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,97 – 2,03 (m, 3H), 2,20 – 2,35 (m, 1H), 2,35 – 2,44 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,72 – 3,80 (m, 6H), 4,15 – 4,21 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,69 – 7,72 (m, 1H), 7,78 – 7,84 (m, 1H), 8,63 (s, br, 3H).

Preparação de 8-(4-etil-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **21**.

[00155] Sintetizado pelo uso de etilpiperazina para Procedimento Geral D. 35% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **21** foi preparado. MS (ES⁺): 313, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,25, (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,51 – 3,87 (m, 10H), 3,87 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,96 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 157,40, 155,99, 140,65, 135,96, 133,84, 126,72, 119,71, 118,65, 115,85, 56,09, 50,30, 49,05, 48,55, 8,51. Anal. Calculado para C₁₆H₂₀N₆O·2,0 CH₃SO₃H. 1,2 H₂O: C, 40,84; H, 5,43; N, 15,79; Encontrado: C, 41,09; H, 5,82; N, 15,97.

Preparação de 8-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-

tetraaza-fenaleno-3-ona, **22**.

[00156] Sintetizado pelo uso de metilpiperazina para Procedimento Geral D. 29% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **22** foi preparado. MS (ES⁺): 299; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,38 (s, 3H), 2,58 – 2,63 (m, 2H), 3,09 – 3,18 (m, 4H), 3,40 – 3,45 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,53 (s, br, 1H), 11,85 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₅H₁₈N₆O · 1,15 CH₃SO₃H. 1,0 H₂O: C, 45,44; H, 5,81; N, 19,69; S, 8,64; Encontrado: C, 45,18; H, 5,88; N, 19,83; S, 8,68;

Preparação de 8-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **23**.

[00157] Sintetizado pelo uso de 1-benzil-[1,4]diazepano para Procedimento Geral D. 24% de rendimento global para os dois últimos passos. MP: 140 – 142 °C; MS (ES⁻): 387; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,88 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,20 – 7,42 (m, 6H), 7,45 (s, br, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,50 (s, br, 1H); Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₆O · 1,35 H₂O: C, 64,01; H, 6,52; N, 20,36; Encontrado: C, 64,18; H, 6,59; N, 20,46.

[00158] Um sal de HCl de **23** foi preparado: a uma solução de **23** (0,5 g) em 20 mL de dioxano foi borbulhado gás HCl por 30 minutos. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após a filtragem, o precipitado foi lavado com dioxano para fornecer 0,25g (48%) de sólido quase branco analiticamente puro, um sal de HCl de **23**. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 2,08 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,20 – 7,35 (m, 5H); 7,36 (d, 1H), 7,45 (t, 1H); Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₆O · 2,0 HCl. 1,15 H₂O: C, 54,81; H, 5,92; N, 17,43; Encontrado: C, 54,81; H, 5,92; N, 17,36.

Preparação de ácido 4-(3-oxo-2,9-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-8-ilmetil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico tert-butil éster, **24**.

[00159] Sintetizado pelo uso de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico t-butil éster para Procedimento Geral D. 30% de rendimento global para os dois últimos passos. MP: 219 – 221 °C; MS (ES-): 397; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,46 (s, 9H); 1,88 (m, 2H); 2,83 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 3,59 (s, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,72 – 7,86 (m, 3H), 11,90 (s, br, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₂₆N₆O₃ · 0,5 H₂O: C, 58,95; H, 6,68; N, 20,62; Encontrado: C, 58,83; H, 6,69; N, 20,60.

Preparação de 8-[4-(4-flúor-benzil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **25**.

[00160] Sintetizado pelo uso de 1-(4-flúor-benzil)-[1,4]diazepano para Procedimento Geral D. 35% de rendimento global para os dois últimos passos. MP: 163 – 165 °C; MS (ES-): 405; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,87 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H) 7,61 (s, br, 1H), 7,78 (m, 1H); 7,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 10,82 (s, br, 1H). Anal. Calculado para C₂₂H₂₃N₆O · 1,5 H₂O: C, 60,96; H, 6,05; N, 19,39; Encontrado: C, 61,07; H, 5,97; N, 19,59.

[00161] Um sal de mesilato de **25** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 2,06 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H). Anal. Calculado para C₂₂H₂₃FN₆O · 1,3 CH₃SO₃H · 0,5 C₄H₈O₂ · 2,0 H₂O: C, 49,70; H, 5,97; N, 13,74; S, 6,82; Encontrado: C, 49,40; H, 5,97; N, 13,37; S, 6,65.

Preparação de 8-[1,4]diazepan-1-ilmetil-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **26**.

[00162] Sintetizado do composto **24**. A uma solução de **24** (1,5 g, 3,7 mmol) em 30 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 6 mL de TFA, ao mesmo tempo em que se agita em temperatura ambiente. Após 30 minutos, os solventes foram evaporados e o resíduo foi lavado com acetonitrila para

fornecer 1,0 g (90%) de sólido branco analiticamente puro. MP: 147 – 149 °C; MS (ES⁻): 297; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 1,96 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,28 (t, 4H), 3,53 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (t, 1H). Anal. Calculado para C₁₅H₁₈N₆O · 1,1 CF₃CO₂H. 1,0 H₂O: C, 46,76; H, 4,81; N, 19,02; Encontrado: C, 46,64; H, 4,98; N, 19,02.

Preparação de 8-[4-(2-trifluormetil-benzoil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **27**.

[00163] Sintetizado do composto **26**. A uma solução do composto **26** (0,2 g, 0,6 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 1 mmol de TEA e 0,8 mmol de cloreto de 2-trifluormetil-benzoila. A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado com HPLC semipreparativo para fornecer um sólido (15% de rendimento). MP: 140 – 142 °C; MS (ES⁻): 469; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,92 – 2,10 (m, 2H), 2,91 – 3,10 (m, 4H), 3,36 – 3,44 (m, 2H), 3,64 – 3,74 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 7,93 (m, 1H). Anal. Calculado para C₂₃H₂₁F₃N₆O₂ · 0,9 HCl: C, 54,89; H, 4,39; N, 16,70; Encontrado: C, 54,93; H, 4,43; N, 16,34.

Preparação de 8-[4-(3-cloro-benzoil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **28**.

[00164] Sintetizado do composto **26**. A uma solução de composto **26** (0,2g, 0,6 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 1 mmol de TEA e 0,8 mmol de cloreto de 3-cloro-benzoila. A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi purificado com HPLC semipreparativo para fornecer um sólido (16% de rendimento). MP: 147 – 149 °C; MS (ES⁻): 436; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,88 – 2,08 (m, 2H), 2,86 – 3,07 (m, 4H), 3,52 – 3,71 (m, 4H), 3,81 – 3,89 (m, 2H), 7,33 – 7,43 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,90 (t, 1H). Anal. Calculado para C₂₂H₂₁ClN₆O₂ · 0,7 H₂O: C, 54,89;

H, 4,39; N, 16,70; Encontrado: C, 54,93; H, 4,43; N, 16,34.

Preparação de 8-(4-piridina-2-il-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **30**.

[00165] Sintetizado pelo uso de 1-piridina-2-il-piperazina para Procedimento Geral D. 20% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **30** foi preparado. MS (ES-): 360; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,37 (s, 6H), 3,52 (s, br, 4H), 3,93 (s, br, 4H), 4,30 (s, 2H), 6,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,91 (m, 2H), 8,16 – 8,18 (m, 1H), 11,96 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₉H₁₉N₇O. 1,9 CH₃SO₃H. 1,2 H₂O: C, 44,38; H, 5,17; N, 17,33; S, 10,77; Encontrado: C, 44,21; H, 5,19; N, 17,28; S, 10,68.

Preparação de 8-[[2-(2-flúor-fenil)-etilamin]-metil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **31**.

[00166] Sintetizado pelo uso de 2-(2-flúor-fenil)-etilamina para Procedimento Geral D. 20% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **31** foi preparado. MS (ES-): 336; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,41 (s, 5H), 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,10 (s, br, 1H), 11,92 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₈H₁₆FN₅O . 1,75 CH₃SO₃H. 0,75 H₂O: C, 45,70; H, 4,76; N, 13,49; S, 10,81; Encontrado: C, 45,45; H, 4,69; N, 13,42; S, 11,10.

Preparação de 8-[4-(4-flúor-fenil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **32**.

[00167] Sintetizado pelo uso de 4-(4-flúor-fenil)-piperazina para Procedimento Geral D. 57% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **32** foi preparado. MS (ES-): 377; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,40 (s, 5H), 3,45 (s, br, 4H), 3,59 (s, br, 4H), 4,37 (s, 2H), 7,03 – 7,15 (m, 4H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,8 (s, br, 1H), 11,94 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₁₉FN₆O . 1,65 CH₃SO₃H: C, 46,85; H, 5,01; N, 15,14; S, 9,53; Encontrado: C, 46,74; H, 5,15; N, 15,14; S, 9,53.

Preparação de 8-{[2-(4-flúor-fenil)-etilamino]-metil}-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **33**.

[00168] Sintetizado pelo uso de 2-(4-flúor-fenil)-etilamina para Procedimento Geral D. 19% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de mesilato de **33** foi preparado. MS (ES⁻): 336; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,38 (s, 6H), 3,06 – 3,10 (m, 2H), 3,30 – 3,34 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 7,19 – 7,22 (m, 2H), 7,34 – 7,42 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,6 (s, br, 1H), 11,92 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₈H₁₆FN₅O. 2,0 CH₃SO₃H: C, 45,36; H, 4,57; N, 13,22; S, 12,11; Encontrado: C, 45,34; H, 4,58; N, 13,16; S, 11,88.

Preparação de 8-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **34**.

[00169] Sintetizado pelo uso de [1,4]diazepano-1-il-etanona para Procedimento Geral D. 16% de rendimento global para os dois últimos passos. MP: 191 – 193 °C; MS (ES⁻): 339; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,11 (s, 3H), 2,84 – 2,93 (m, 4H), 3,56 – 3,76 (m, 6H), 7,66 (m, 1H), 7,83 – 7,92 (m, 2H), 9,3 (s, br, 1H), 11,3 (s, br, 1H). Anal. Calculado para C₁₇H₂₀N₆O₂. 0,6 H₂O: C, 58,14; H, 6,08; N, 23,93; Encontrado: C, 58,09; H, 6,18; N, 24,08.

Preparação de 8-(fenetilamino-metil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **35**.

[00170] Sintetizado pelo uso de fenetilamina para Procedimento Geral D. 29% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de

mesilato de **35** foi preparado. MS (ES⁻): 358; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,32 (s, 3H), 3,00 – 3,04 (m, 2H), 3,31 – 3,36 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 7,37 – 7,42 (m, 6H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,70 (s, br, 1H), 11,92 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₈H₁₇N₅O. 1,0 CH₃SO₃H. 1,8 H₂O: C, 50,95; H, 5,54; N, 15,64; S, 7,16; Encontrado: C, 50,95; H, 5,54; N, 15,64; S, 7,16.

Preparação de 8-(4-fenil-piperidina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **36**.

[00171] Sintetizado pelo uso de 4-fenil-piperidina para Procedimento Geral D. 33% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 318; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,87 – 1,93 (m, 4H), 2,37 – 2,46 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,10 – 3,14 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,17 – 7,34 (m, 5H), 7,56 (bs, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,10 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H). Um sal de mesilato de **36** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 2,08 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,21 – 7,39 (m, 6H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₂₁N₅O. 1,3 CH₃SO₃H. 0,5 H₂O: C, 54,29; H, 5,56; N, 14,19; S, 8,45; Encontrado: C, 54,03; H, 5,65; N, 13,98; S, 8,64.

Preparação de 8-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **37**.

[00172] Sintetizado pelo uso de isoindolina para Procedimento Geral D. 40% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 316; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,77 (s, 2H), 4,04 (s, 4H), 7,20 – 7,30 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,34 (s, br, 1H), 11,78 (s, 1H). Um sal de mesilato de **37** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 7,39 – 7,46 (m, 5H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,30 (s, br, 1H), 11,95 (s, 1H). Anal. Calculado para

$C_{18}H_{15}N_5O$. 1,25 CH_3SO_3H . 2,0 H_2O : C, 48,83; H, 5,11; N, 14,79; S, 8,46; Encontrado: C, 48,80; H, 5,11; N, 14,97; S, 8,71.

Preparação de 8-(4-benzenosulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **38**.

[00173] Sintetizado do composto **26**. A uma solução de composto **26** (0,2 g, 0,67 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado TEA (2 mmol) e cloreto de benzenosulfonila (1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi derramado em 10 mL de H_2O e o produto foi purificado com HPLC preparativo para fornecer um sólido branco analiticamente puro (5% de rendimento). MP: 265 – 268 °C; MS (ES⁻): 437; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,79 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,62 – 7,79 (m, 7H), 11,1 (s, br, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_3S$. 0,5 H_2O : C, 56,36; H, 5,18; N, 18,78; S, 7,17; Encontrado: C, 56,44; H, 5,12; N, 19,00; S, 7,19.

[00174] Um sal de mesilato de **18** foi preparado. MS (ES⁺): 439; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 2,18 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 3,36 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 4,3 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,51 – 7,71 (m, 7H). Anal. Calculado para $C_{21}H_{22}N_6O_3S$. 1,8 CH_3SO_3H . 1,0 H_2O : C, 43,50; H, 5,00; N, 13,35; S, 14,26; Encontrado: C, 43,61; H, 5,00; N, 13,15; S, 14,59.

Preparação de 8-(4-piridina-4-il-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **39**.

[00175] Sintetizado pelo uso de 1-(4-piridil)piperazina para Procedimento Geral D. 10% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 360; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 2,80 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,61 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,99 (s, 2H), 6,83 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,42 – 7,45 (m, 1H), 7,73 – 7,81 (m, 2H), 8,26 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 11,20 (s, br, 1H), 11,90 (s, 1H). Um sal de HCl de **39** foi preparado. ^1H NMR

(400 MHz, D₂O): 2,74 – 2,77 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,35 – 3,69 (m, 4H), 6,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H). Anal. Calculado para C₁₉H₁₉N₇O · 1,0 HCl. 2,5 H₂O: C, 51,53; H, 5,69; N, 22,14; Encontrado: C, 51,46; H, 5,69; N, 21,90; Cl, 8,27.

Preparação de 8-(4-benzil-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **40**.

[00176] Sintetizado pelo uso de 4-benzil-piperazina para Procedimento Geral D. 12% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES-): 373; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, br 4H), 3,35 (s, br, 4H), 3,48 (s, 2H), 7,23 – 7,34 (m, 5H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,10 (s, br, 1H), 11,77 (s, 1H). Um sal de HCl de **40** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 2,54 – 2,70 (m, 2H), 3,10 – 3,50 (m, 6H), 3,48 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 – 7,51 (m, 5H), 7,62 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₂₂N₆O · 1,0 HCl. 2,5 H₂O: C, 55,32; H, 6,19; N, 18,43; Encontrado: C, 55,54; H, 6,08; N, 18,32.

Preparação de 8-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **41**.

[00177] Sintetizado pelo uso de 1-metil-[1,4]diazepano para Procedimento Geral D. 24% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES-): 311; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 11,55 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₆H₂₀N₆O. 0,95 H₂O: C, 58,33; H, 6,70; N, 25,51; Encontrado: C, 58,32; H, 6,65; N, 25,53.

Preparação de 8-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **42**.

[00178] Sintetizado pelo uso de 3-piperidin-4-il-1H-indole para Procedimento Geral D. 19% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES-): 397; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,83 – 1,94 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,79 – 2,99 (m, 3H), 6,96 – 7,09 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,63 (m, 3H), 7,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,80 (s, 1H). Um sal de mesilato de **42** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,15 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 7,10 – 7,18 (m, 3H), 7,36 (d, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 – 7,83 (m, 3H), 10,91 (s, 1H), 11,93 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,0 \text{ CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 55,23; H, 5,62; N, 16,91; S, 6,14; Encontrado: C, 55,27; H, 5,53; N, 16,95; S, 6,00.

Preparação de 8-[(2-piridina-4-il-etilamino)-metil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **43**.

[00179] Sintetizado pelo uso de 4-etilamino-piridina para Procedimento Geral D. 10% de rendimento global para os dois últimos passos. Um sal de HCl de **43** foi preparado. MS (ES-): 319; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 3,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 2H). Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O} \cdot 1,3 \text{ HCl} \cdot 2,6 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0,1 \text{ N}_2\text{H}_4$: C, 47,52; H, 5,38; N, 20,27; Encontrado: C, 47,12; H, 5,26; N, 20,67.

Preparação de 8-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **44**.

[00180] Sintetizado pelo uso de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para Procedimento Geral D. 30% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES-): 330; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,81 – 2,90 (m, 4H); 3,52 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,05 – 7,25 (m, 4H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 11,30 (s, br, 1H),

11,91 (s, 1H). Anal. Calculado para $C_{19}H_{17}N_5O$: C, 68,87; H, 5,17; N, 21,13; Encontrado: C, 68,34; H, 5,19; N, 21,30.

[00181] Um sal de mesilato de **44** foi preparado. MS (ES⁻): 330; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 2,80 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,42 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,80 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H). Anal. Calculado para $C_{19}H_{17}N_5O \cdot 1,12 CH_3SO_3H \cdot 2,0 H_2O$: C, 50,87; H, 5,41; N, 14,74; S, 7,56; Encontrado: C, 50,89; H, 5,47; N, 14,84; S, 7,63.

Preparação de 8-(5,6-dimetóxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **45**.

[00182] Sintetizado pelo uso de 5,6-dimetóxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquino-lina para Procedimento Geral D. 29% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 311; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 2,79 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 11,55 (s, 1H). Anal. Calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_3$: C, 64,44; H, 5,41; N, 17,89; Encontrado: C, 64,24; H, 5,43; N, 17,98.

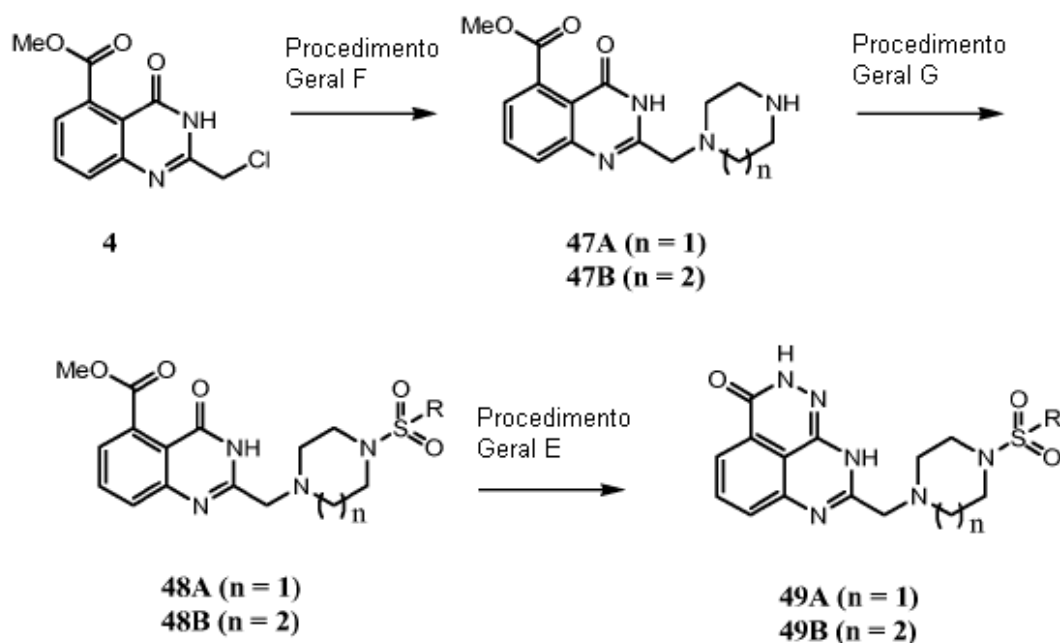
[00183] Um sal de mesilato de **45** foi preparado. MS (ES⁻): 330; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 2,82 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,65 – 3,85 (m, 8H), 4,48 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,83 s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (t, 1H). Anal. Calculado para $C_{21}H_{21}N_5O_3 \cdot 1,18 CH_3SO_3H \cdot 1,75 H_2O$: C, 49,70; H, 5,49; N, 13,07; S, 7,03; Encontrado: C, 49,77; H, 5,49; N, 13,17; S, 7,03.

Preparação de 8-[4-(3-trifluormetil-benzenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **46**.

[00184] Sintetizado do composto **26**. A uma solução de composto **26** (0,2g, 0,67 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado TEA (2 mmol) e cloreto de 3-trifluormetil-benzenosulfoni (1 mmol). A mistura foi agitada

em temperatura ambiente durante a noite. Após os solventes serem evaporados, o resíduo foi derramado em 10 mL de H₂O e o produto foi purificado com HPLC preparativo para fornecer um sólido branco analiticamente puro (15% de rendimento). MS (ES⁺): 507; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,82 (m, 2H), 2,73 – 2,81 (m, 4H), 3,25 – 3,42 (m, 6H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,04 – 8,13 (m, 3H), 11,10 (s, br, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₂H₂₁F₃N₆O₃S. 1,1 H₂O: C, 50,21; H, 4,44; N, 15,97; S, 6,09; Encontrado: C, 50,19; H, 4,54; N, 15,50; S, 5,97.

Esquema 2



Procedimento Geral F: Preparação de compostos **47A** e **47B**:

[00185] Substituição do grupo cloro do composto **4** por piperazina ou [1,4]diazepano usando o Procediment Geral F fornece o composto **47A** ou **47B**. A uma solução agitando de **4** (1 eq) em acetonitrila foi adicionado piperazina ou [1,4]diazepano (grande excesso) sob um

cobertor de nitrogênio. À solução foi permitido agitar-se durante a noite e depois evaporada até a aridez. O material cru foi purificado por meio de um plugue de sílica com 9:1 diclorometano: metanol para fornecer um sólido branco, ácido 4-oxo-2-piperazina-1-ilmetil-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **47A** ou ácido 2-[1,4]diazepan-1-ilmetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **47B**.

Procedimento Geral G: Preparação de compostos **48A** e **48B**:

[00186] Uma reação de amina **47A** ou **47B** com vários cloretos de sulfonila produz sulfonil amida **48A** ou **48B**. A uma solução agitada de **47A** ou **47B** (1,0 eq) em piridina foram adicionados vários cloretos de sulfonila (1,1 eq). À reação foi permitido agitar-se durante a noite e depois foi evaporada até a aridez. O resíduo foi então extraído com diclorometano e lavado com salmoura. O produto foi evaporado até a aridez e usado sem posterior purificação.

Procedimento Geral E: Preparação de compostos **49A** e **49B**:

[00187] Um anel de 2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona pode ser formado por condensação do composto **48A** ou **48B** com hidrazina. A uma solução dos compostos 6 em etanol absoluto é adicionado excesso de hidrazina anidrosa em temperatura ambiente. A solução é refluída durante a noite e resfriada para temperatura ambiente. É adicionada água gelada e sólido branco é separado. O sólido é coletado por filtração a vácuo e lavado com água e uma pequena quantidade de metanol para fornecer produtos sólidos brancos 6 em 40 – 90% de rendimento. Um exemplo foi dado na preparação de compostos **49A** e **49B**.

Exemplo 2

Preparação de 8-[4-(4-metóxi-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **50**.

[00188] A uma solução agitando de **4** (2,2 g, 8,73 mmol, 1 eq.) em 200 mL de acetonitrila foi adicionado piperazina (14 g, 0,162 mol, grande excesso) sob um cobertor de nitrogênio. À solução foi permitido agitar-se durante a noite e depois evaporada até a aridez. O material cru foi purificado por meio de plugue de sílica com 9:1 diclorometano:metanol para fornecer 2,0 g de um sólido branco macio, ácido 4-oxo-2-piperazina-1-ilmetil-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **47A**. MS (ES⁻): 301; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,40 – 2,43 (m, 4H), 2,69 – 2,72 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

[00189] A uma solução em agitação de **47A** (170 mg, 0,56 mmol, 1 eq.) em 5 mL de piridina foi adicionado cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila (130 mg, 0,62 mmol, 1,1 eq), resultando em uma solução amarelo brilhante. À reação foi permitido agitar-se durante a noite e depois foi evaporada até a aridez. O resíduo ceroso foi então extraído com diclorometano e lavado com salmoura. O material cru foi dissolvido em 10 mL de EtOH e 5 mL de monohidrato de hidrazina (grande excesso). Esta solução foi refluída durante a noite, resultando em um precipitado branco pesado, que foi filtrado, lavado com éter etílico e seco para dar um sólido quase branco. Este sólido foi então purificado ia cromatografia para fornecer 112 mg de composto **50** analiticamente puro. Um sal de mesilato de **50** foi preparado. 8% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES⁺): 455; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,34 (s, 3H), 3,19 (bs, 4H), 3,44 (bs, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,83 (m, 4H), 11,20 (s, br, 1H), 11,93 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₂₂N₆O₄S. 1,5 CH₃SO₃H. 3,0 H₂O.0,1 N₂H₄: C, 41,20; H, 5,29; N, 13,24; S, 12,22; Encontrado: C, 41,07; H, 5,09; N, 13,53; S, 12,62.

[00190] Os compostos seguintes foram sintetizados de procedimentos similares de preparação do composto **50**, usando o cloreto de sulfonila correspondente apropriado.

Preparação de 8-[4-(3-flúor-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **51**.

[00191] Sintetizado pelo uso de cloreto de 3-flúor-benzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **51** foi preparado. 35% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 441; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,31 (s, 3H), 3,25 (bs, 4H), 3,39 (bs, 4H), 4,15 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,71 (m, 4H), 7,78 – 7,82 (m, 2H), 11,78 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₁₉N₆O₃S. 1,25 CH₃SO₃H. 2,4 H₂O: C, 42,43; H, 4,87; N, 13,87; s, 11,91; Encontrado: C, 42,13; H, 4,79; N, 13,48; S, 11,89.

Preparação de 8-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **52**.

[00192] Sintetizado pelo uso de cloreto de tolueno-4-sulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **52** foi preparado. 38% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 438; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (bs, 4H), 3,46 (bs, 4H), 4,22 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 4H), 11,90 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₂₂N₆O₃S. 1,3 CH₃SO₃H. 4,0 H₂O: C, 42,25; H, 5,58; N, 13,22; S, 11,61; Encontrado: C, 42,63; H, 5,53; N, 13,40; S, 11,90.

Preparação de 8-(4-benzenosulfonil-piperazina-1-ilmetil)-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **53**.

[00193] Sintetizado pelo uso de cloreto de benzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **53** foi preparado. 30% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 438; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,70 (s, 3H), 3,36 (bs, 4H), 3,51 (bs, 4H), 4,14 (s, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,70 (m, 7H), 11,90 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₂₀N₆O₃S. 1,2 CH₃SO₃H. 2,5

H₂O. 0,08 N₂H₄: C, 43,36; H, 5,17; N, 14,67; S, 12,01; Encontrado: C, 43,00; H, 5,17; N, 15,05; S, 12,40.

Preparação de 8-[4-(3-trifluormetil-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **54**.

[00194] Sintetizado pelo uso de cloreto de 3-trifluor-benzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **54** foi preparado. 15% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES⁻): 438; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,32 (s, 3H), 3,26 – 3,35 (m, 8H), 4,10 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,80 (m, 2H), 7,98 – 8,26 (m, 4H), 11,92 (s, 1H).

[00195] Anal. Calculado para C₂₁H₁₉N₆O₃S. 1,3 CH₃SO₃H. 2,0 H₂O: C, 40,99; H, 4,35; N, 12,86; S, 11,29; Encontrado: C, 40,71; H, 4,60; N, 12,68; S, 11,50.

Preparação de 8-[4-(4-cloro-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **55**.

[00196] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-clorobenzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **55** foi preparado. 15% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES⁻): 458; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,31 (s, 3H), 3,18 (bs, 4H), 3,40 (bs, 4H), 3,98 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,84 (m, 5H), 11,90 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₁₉ClN₆O₃S. 1,3 CH₃SO₃H. 2,0 H₂O: C, 41,27; H, 4,59; N, 13,56; S, 11,90; Encontrado: C, 41,07; H, 4,66; N, 13,30; S, 11,89.

Preparação de 8-[4-(4-fluor-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **56**.

[00197] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-fluorbenzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de HCl de **56** foi preparado. 42% de rendimento global para os três últimos passos. MS

(ES-): 441; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,31 (s, 3H), 3,18 (bs, 4H), 3,49 (bs, 4H), 3,98 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 – 7,84 (m, 5H), 11,90 (s, 1H).

Preparação de 8-[4-(4-isopropil-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **57**.

[00198] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-isopropilbenzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **57** foi preparado. 22% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 465; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,01 - 3,05 (m, 1H), 3,16 - 3,32 (m, 10H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,68 - 7,80 (m, 4H), 11,89 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. 1,35 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$. 1,75 H_2O . 0,1 N_2H_4 : C, 46,35; H, 5,64; N, 13,76; S, 11,94; Encontrado: C, 46,01; H, 5,62; N, 13,80; S, 12,33.

Preparação de 8-[4-(4-tert-butil-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **58**.

[00199] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-tertbutilbenzenosulfonila e composto **47A** para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de **58** foi preparado. 23% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 480; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,25 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 8H), 3,99 (bs, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 6H), 11,81 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. 1,5 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$. 2,75 H_2O : C, 45,42; H, 5,90; N, 12,46; S, 11,89; Encontrado: C, 45,23; H, 5,76; N, 12,84; S, 12,17.

Preparação de 8-[4-(4-isopropil-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **59**.

[00200] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-isopropilbenzenosulfonila e composto **47B** para Procedimento Geral G. 22% de rendimento global

para os dois últimos passos. MS (ES-): 479; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,23 (d, 6H), 1,79 (m, 2H), 2,40 - 2,55 (m, 4H), 2,71 - 2,90 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,73 (m, 4H), 11,80 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 59,98; H, 5,87; N, 17,49; S, 6,67; Encontrado: C, 60,02; H, 5,85; N, 17,55; S, 6,52.

Preparação de 8-[4-(4-cloro-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **60**.

[00201] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-cloro-benzenosulfonila e composto **47B** para Procedimento Geral G. 8% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 472; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,80 (m, 2H), 2,73 - 2,78 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 6H), 10,95 (s, br, 1H), 11,76 (s, 1H). Um sal de mesilato de **60** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): 1,92 (m, 2H), 2,73 (s, 5H), 3,50 - 3,77 (m, 8H), 4,36 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,78 - 7,93 (m, 4H). Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 1,61 \text{ CH}_3\text{SO}_3\text{H}$: C, 39,57; H, 4,99; N, 12,25; S, 12,20; Encontrado: C, 39,50; H, 5,29; N, 12,57; S, 12,47.

Preparação de 8-[4-(3-fluor-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **61**.

[00202] Sintetizado pelo uso de cloreto de 3-fluor-benzenosulfonila e composto 47B para Procedimento Geral G. 16% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES+): 457; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1,79 (m, 2H), 2,70 - 2,81 (m, 4H), 3,26 - 3,40 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,55 - 7,74 (m, 6H), 11,10 (s, br, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 1,15 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,85; H, 4,92; N, 17,61; S, 6,72; Encontrado: C, 52,88; H, 4,93; N, 17,43; S, 6,48.

Preparação de 8-[4-(4-metóxi-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-

2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **62**.

[00203] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-metóxi-benzenosulfonila e composto 47B para Procedimento Geral G. 21% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁺): 469; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,78 (m, 2H), 2,72 - 2,79 (m, 4H), 3,30 - 3,39 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,09 - 7,22 (m, 3H), 11,10 (s, br, 1H), 11,80 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₂H₂₄N₆O₄S. 1,0 H₂O: C, 54,31; H, 5,39; N, 17,27; S, 6,59; Encontrado: C, 54,38; H, 5,34; N, 17,28; S, 6,19.

Preparação de 8-[4-(4-tert-butil-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **63**.

[00204] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-t-butil-benzenosulfonila e composto 47B para Procedimento Geral G. 14% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 493; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,31 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 4H), 3,26 - 3,41 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,76 (m, 6H), 11,20 (s, br, 1H), 11,80 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₅H₃₀N₆O₃S: C, 60,71; H, 6,11; N, 16,99; S, 6,48; Encontrado: C, 60,78; H, 6,10; N, 17,08; S, 6,36.

Preparação de 8-[4-(4-amino-benzenosulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **64**.

[00205] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-nitro-benzenosulfonila e composto 47B para Procedimento Geral G. 14% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES⁻): 452; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,76 (m, 2H), 2,71 - 2,79 (m, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 11,10 (s, br, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₁H₂₃N₇O₃S. 0,5 H₂O:

C, 54,53; H, 5,23; N, 21,20; S, 6,93; Encontrado: C, 54,50; H, 5,24; N, 20,84; S, 6,74.

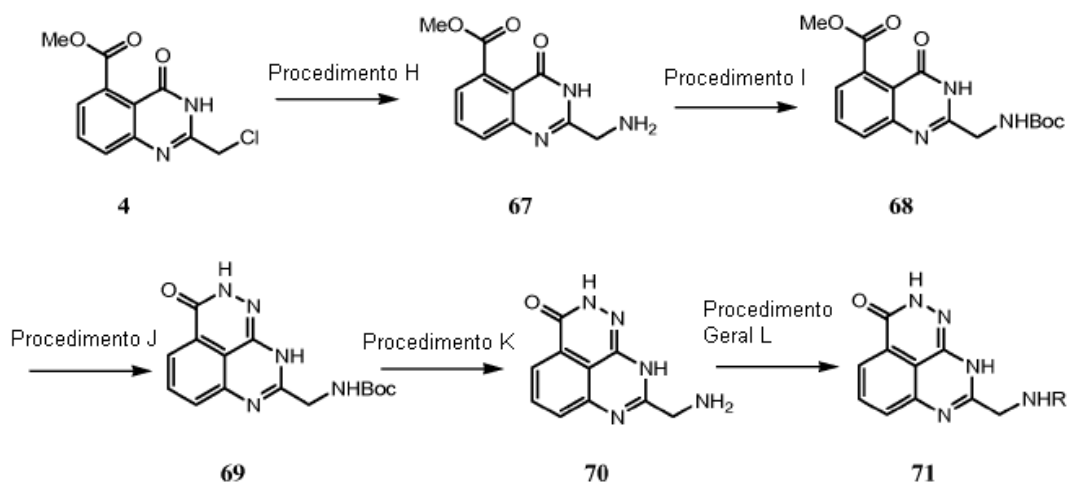
Preparação de 8-[4-(bifenil-4-sulfonil)-[1,4]diazepano-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **65**.

[00206] Sintetizado pelo uso de cloreto de bifenil-4-sulfonila e composto 47B para Procedimento Geral G. 10% de rendimento global para os dois últimos passos. MS (ES-): 513; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,82 (m, 2H), 2,73 - 2,83 (m, 4H), 3,29 - 3,41 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 4H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 7,82 - 7,93 (m, 4H), 11,00 (s, br, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₇H₂₆N₆O₃S. 2,3 H₂O: C, 58,32; H, 5,55; N, 15,11; S, 5,77; Encontrado: C, 58,24; H, 4,89; N, 15,10; S, 5,79.

Preparação de 8-[4-(4-amino-benzenosulfonil)-piperazina-1-ilmetil]-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **66**.

[00207] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-nitrobenzeno sulfonila e composto 47A para Procedimento Geral G. Um sal de mesilato de 66 foi preparado. 35% de rendimento global para os três últimos passos. MS (ES-): 438; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2,32 (s, 3H), 3,13 (bs, 4H), 3,42 (bs, 4H), 4,18 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 3H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 11,20 (s, br, 1H), 11,92 (s, 1H). Anal. Calculado para C₂₀H₂₁N₇O₃S. 1,3 CH₃SO₃H. 2,75 H₂O: C, 41,67; H, 5,20; N, 15,97; S, 12,01; Encontrado: C, 41,76; H, 5,25; N, 15,92; S, 12,22.

Esquema 3



Procedimento Geral L para preparar os compostos **71**. A uma solução em agitação de **70** (1,0 eq) em THF sob nitrogênio foi adicionado TEA (1 mL, excesso) e tanto cloreto de sulfonila quanto cloreto ácido (1,2 eq). À reação foi permitido agitar-se por quatro horas tempo após o qual foi evaporada e extraída com CH₂Cl₂/H₂O, seca e condensada. Material cru foi ainda purificado por meio de cromatografia em coluna usando 9:1 CH₂Cl₂/MeOH para fornecer produtos analiticamente puros **71**.

Exemplo 3

Preparação de ácido (3-oxo-2,0-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-8-ilmetil)-carbâmico tert-butil éster, **69**.

[00208] Procedimento H para preparar ácido 2-aminometil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **67**. A uma solução de 25 mL de 7N NH₃ (grande excesso) em MeOH em 0 °C foi adicionado o composto **4** (1,0 g, 4,0 mmol) em um tubo selado. A mistura foi então aquecida em 2 x 50 mL de CH₂Cl₂. O produto foi usado como está, sem posterior purificação.

[00209] Procedimento I para preparar ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolina-5-carboxílico metil éster, **68**. A uma solução de 50 mL de CH₂Cl₂ de com 2 mL de

TEA (excesso), DMAP catalítico e composto **67** (do Procedimento H) foi adicionado anidrido de boc (2,6 g, 3 eq) em temperatura ambiente. À reação foi permitido agitar-se por 60 minutos, tempo durante o qual todos os sólidos entraram em solução. A solução foi evaporada até a aridez e purificada por meio de cromatografia em coluna usando CH₂Cl₂ e 5% de MeOH para fornecer 0,5 g de composto analiticamente puro, **68**.

[00210] Procedimento J para preparar **69**. 5g de composto **68** foi dissolvido em 10 mL de monohidrato de hidrazina e 25 mL de etanol. A mistura foi refluída por quatro horas até que nenhum material primário foi detectado por TLC. A reação foi resfriada, derramada em 100 mL de água gelada e extraída com 2 x 25 mL de EtOAc. As camadas orgânicas foram secas com salmoura e, em seguida, com sulfato de magnésio. Purificada por meio de cromatografia em coluna usando 9:1 CH₂Cl₂/MeOH para fornecer 2,7 g de composto **69** analiticamente puro. MS (ES⁻): 314; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 6,15 (bs, 1H), 6,94 – 7,30 (m, 3H), 12,38 – 12,43 (m, br, 2H). Anal. Calculado para C₁₅H₁₇N₅O₃. 0,2 H₂O: C, 56,49; H, 5,50; N, 21,96; Encontrado: C, 56,61; H, 5,60; N, 21,85.

Preparação de 8-aminometil-2,9-dihidro-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-3-ona, **70**.

[00211] Procedimento K para preparar **70**. 250 mg de composto **69** foi dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ juntamente com 4 mL de TFA. À reação foi permitido agitar-se em temperatura ambiente durante a noite, resultando em um precipitado branco pesado, que foi filtrado e lavado com CH₂Cl₂ e seco sob vácuo para fornecer um rendimento quantitativo de material analiticamente puro, um sal de TFA do composto **70**. MS (ES⁺): 216; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): 3,97 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). Anal. Calculado para C₁₀H₉N₅O. 1,3 CF₃COOH. 0,2 H₂O: C, 41,27; H, 2,86; N, 19,10;

Encontrado: C, 41,00; H, 3,04; N, 19,25.

Preparação de 4-metil-*N*-(3-oxo-2,9-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-8-ilmetil)-benzenosulfonamida, **72**.

[00212] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-metilbenzeno sulfonila e composto **70** para Procedimento Geral L. 20% de rendimento para composto **72**. MS (ES-): 368; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,27 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,28 – 7,43 (m, 3H), 7,67 – 7,78 (m, 4H), 11,43 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₇H₁₅N₅O₃S: C, 55,27; H, 4,09; N, 18,96; S, 8,68; Encontrado: C, 54,93; H, 4,09; N, 18,63; S, 8,33.

Preparação de *N*-(3-oxo-2,9-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-8-ilmetil)-benzenosulfonamida, **74**.

[00213] Sintetizado pelo uso de cloreto de benzeno sulfonila e composto **70** para Procedimento Geral L. 25% de rendimento para composto **74**. MS (ES-): 354; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,60 (m, 3H), 7,67 – 7,77 (m, 2H), 7,91 – 7,93 (m, 2H), 8,24 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 11,24 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₆H₁₃N₅O₃S. 1,0 H₂O: C, 51,47; H, 4,05; N, 18,76; S, 8,59; Encontrado: C, 51,17; H, 4,20; N, 18,73; S, 8,31.

Preparação de *N*-(3-oxo-2,9-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-fenaleno-8-ilmetil)-acetamida, **75**.

[00214] Sintetizado pelo uso de anidrido acético e composto **70** para Procedimento Geral L. 22% de rendimento para o composto **75**. MS (ES-): 256; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,91 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,81 (m, 2H), 8,40 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H), 11,75 (s, 1H). Anal. Calculado para C₁₂H₁₁N₅O₂. 0,5 H₂O: C, 54,13; H, 4,54; N, 26,30; Encontrado: C, 54,14; H, 4,52; N, 26,00.

Preparação de 4-nitro-*N*-(3-oxo-2,9-dihidro-3H-1,2,7,9-tetraaza-

fenaleno-8-ilmetil)-benzamida, **76**.

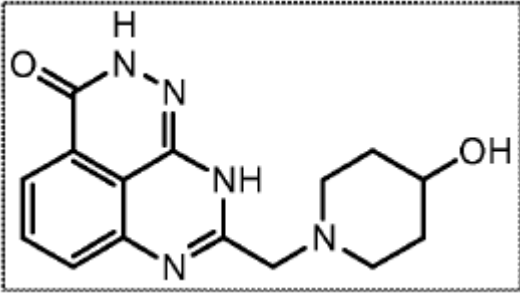
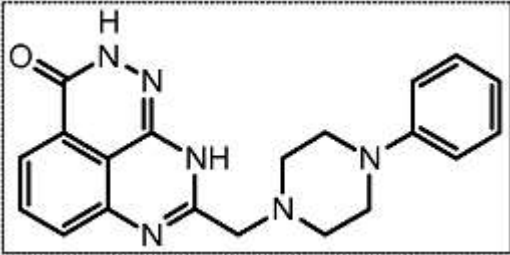
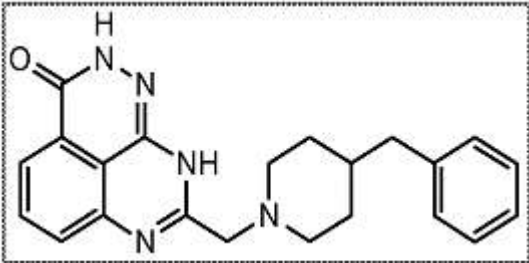
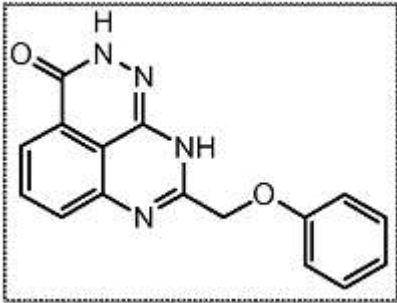
[00215] Sintetizado pelo uso de cloreto de 4-nitro-benzoíla e composto **70** para Procedimento Geral L. 25% de rendimento para composto **76**. MS (ES-): 363; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3,99 (s, 2H), 7,18 – 7,20 (m, 1H), 7,34 – 7,38 (m, 1H), 7,75 – 7,90 (m, 2H), 8,20 – 8,32 (m, 2H), 8,40 – 8,48 (m, 3H).

Potência Inibitória de PARP *in vitro* – IC₅₀

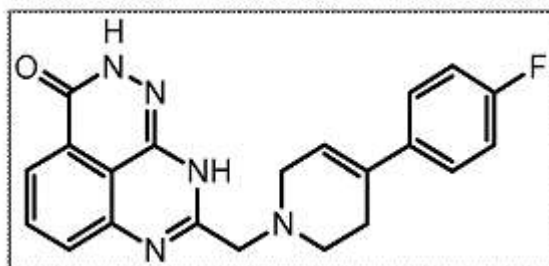
[00216] Um método conveniente para determinar IC₅₀ de um composto inibidor de PARP é um ensaio PARP usando PARP humano recombinante purificado de Trevigan (Gaithersburg, Md.), como se segue: O ensaio de enzima PARP é deixado em gelo em um volume de 100 microlitros, que consiste em 100 mM de Tris-HCl (pH 8,0), 1 mM de MgCl_2 , 28 mM de KCl, 28 mM de NaCl, 3,0 $\mu\text{g/ml}$ de DNA de esperma de arenque ativado por DNase I (Sigma, Mo.), 30 micromolar de ^3H nicotinamida adenina dinucleotídeo (62,5 mei/mole), 15 microgramas/ml de enzima PARP, e várias concentrações dos compostos a serem testados. A reação é iniciada adicionando-se enzima e incubando-se a mistura em 25 °C. Após 2 minutos de incubação, a reação é terminada adicionando-se 500 microlitros de água gelada 30% (p/v) de ácido tricloroacético. O precipitado formado é transferido para um filtro de fibra de vidro (Packard Unifilter-GF/C) e lavado três vezes com 70% de etanol. Após o filtro estar seco, a radioatividade é determinada por contagem cintilação. Descobriu-se que os compostos desta invenção têm atividade enzimática potente na faixa de uns poucos nanomolares a 20 micromolares em IC₅₀ neste ensaio de inibição.

[00217] Usando o ensaio PARP descrito acima, valores de IC₅₀ aproximados foram obtidos para os seguintes compostos:

Tabela I

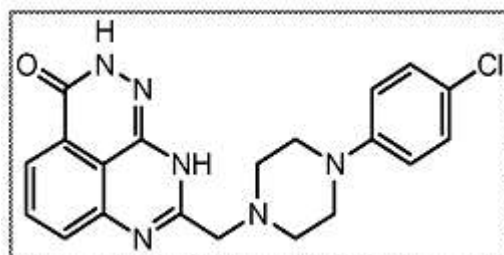
Composto	Estrutura	IC50 nM
7		35
8		23
9		35
10		19

11



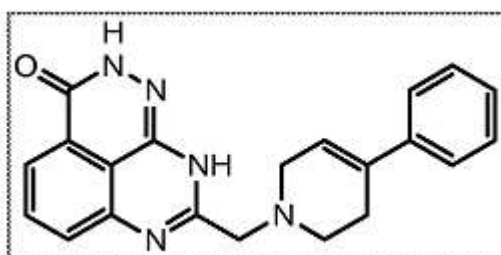
6

12



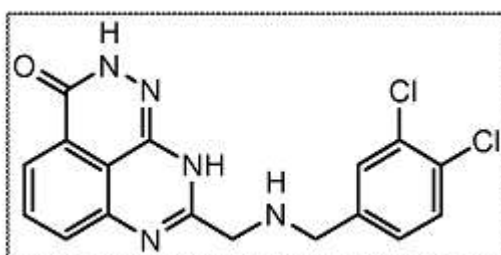
9

13



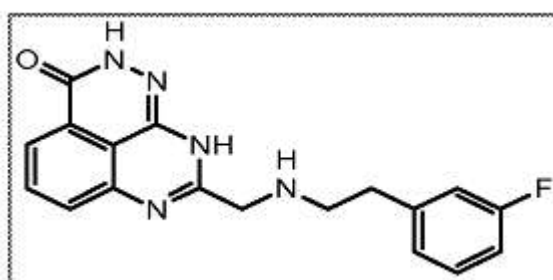
12

14



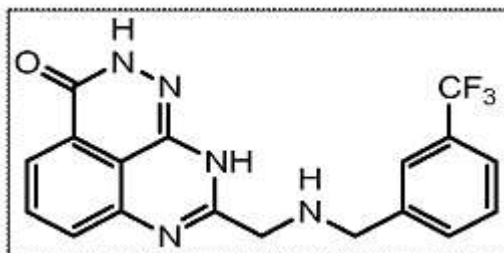
18

15



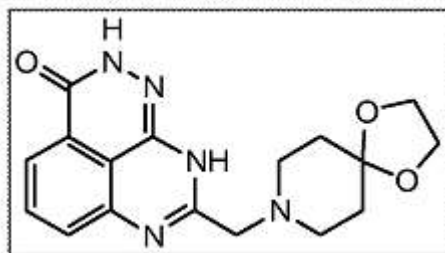
32

16



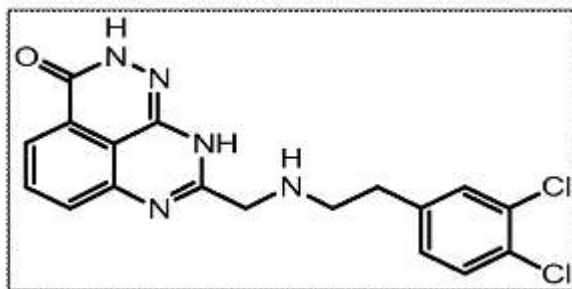
21

17



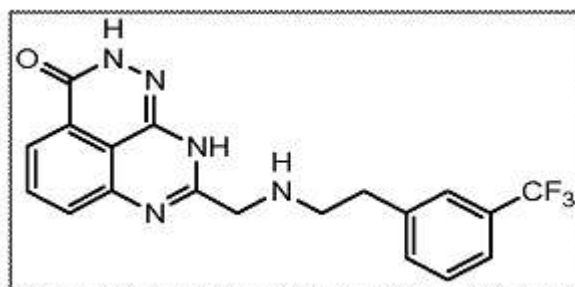
20

18



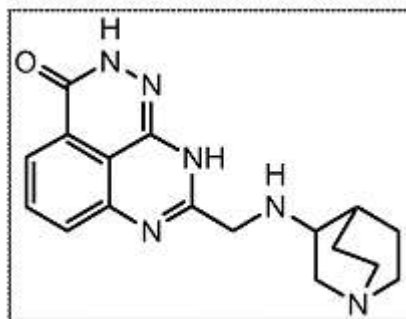
17

19



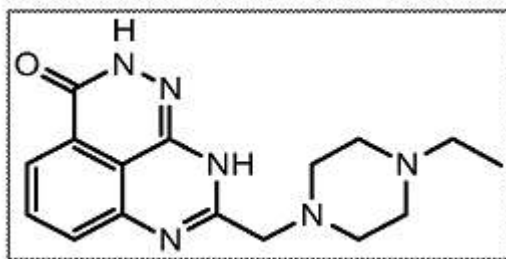
18

20



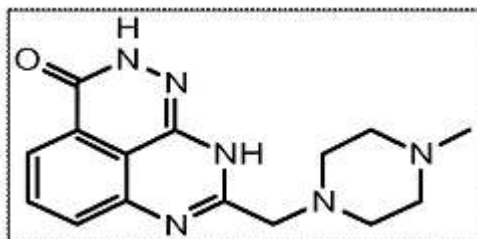
35

21



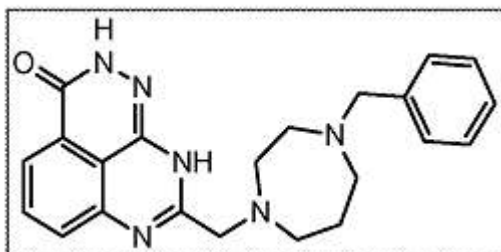
n/a

22



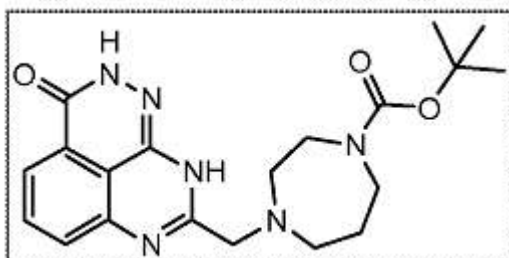
35

23



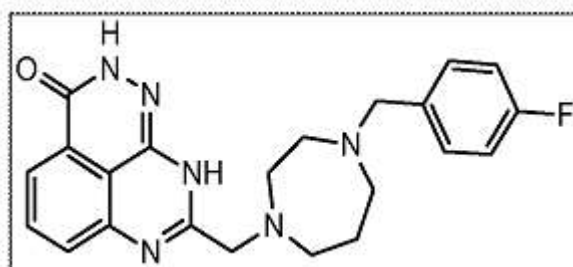
39

24



51

25



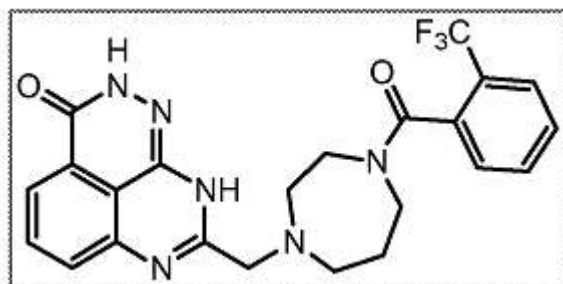
26

26



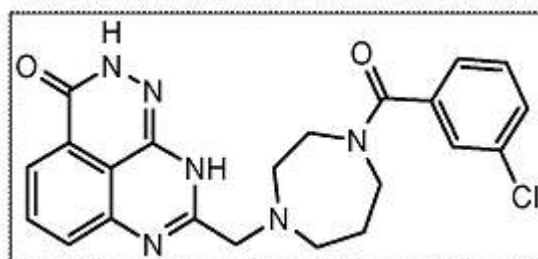
41

27



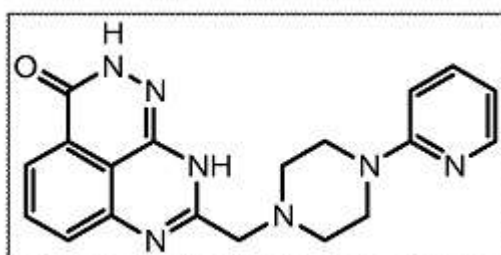
43

28



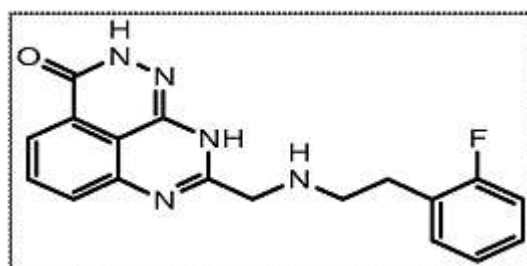
29

30



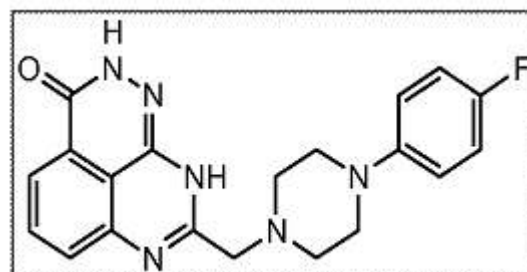
13

31



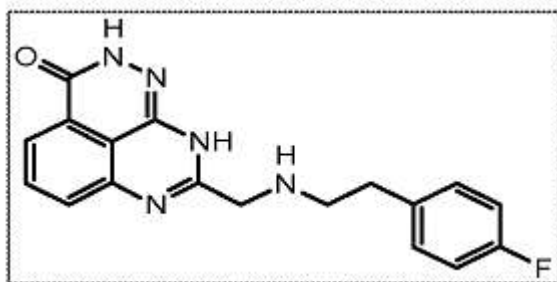
28

32



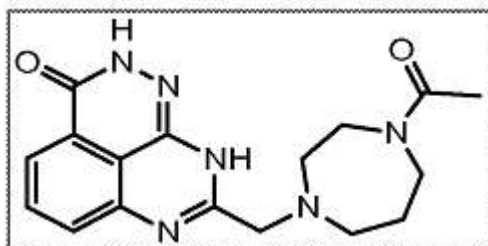
31

33



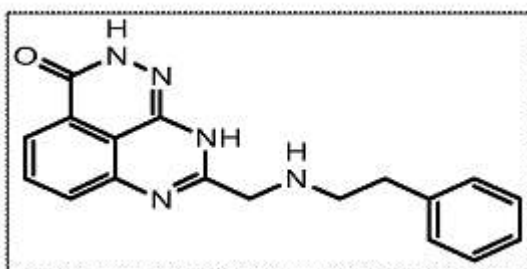
n/a

34



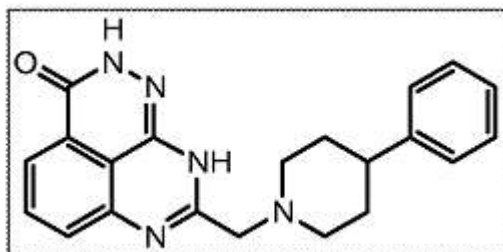
49

35



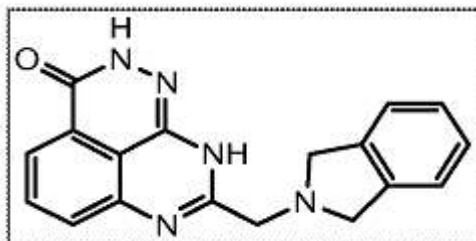
44

36



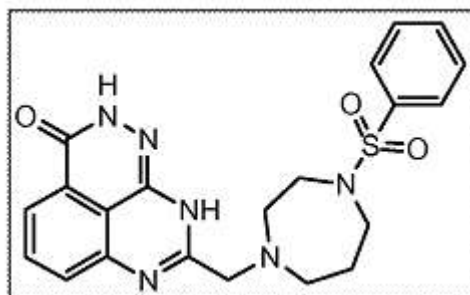
19

37



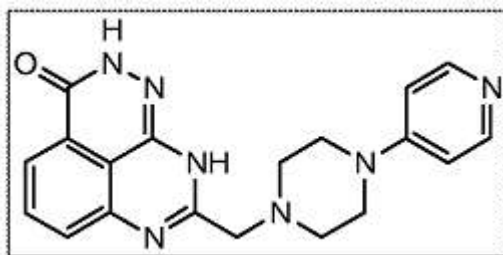
12

38



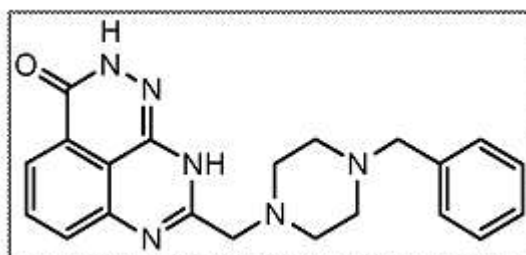
20

39



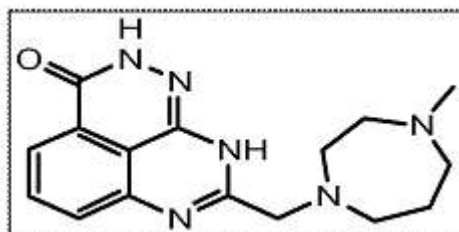
15

40



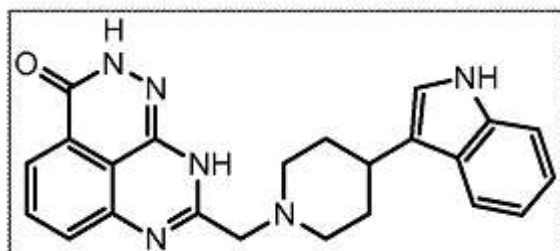
39

41



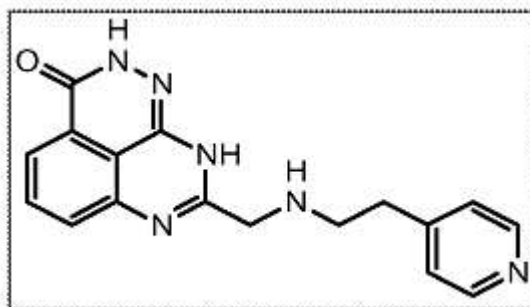
42

42



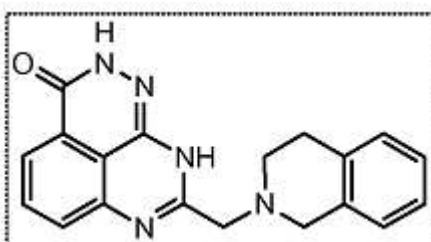
13

43



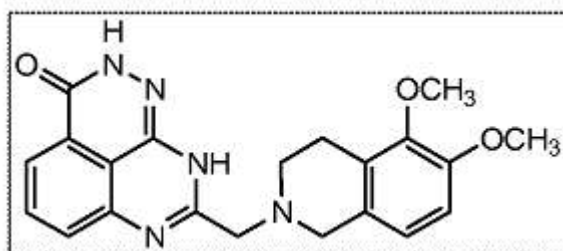
38

44



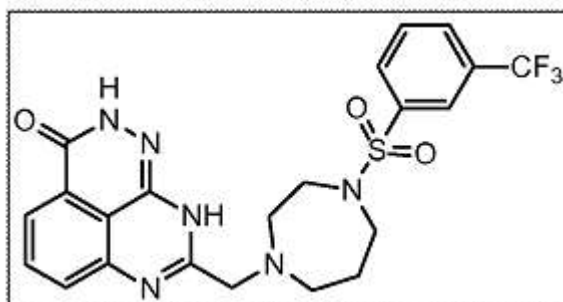
21

45



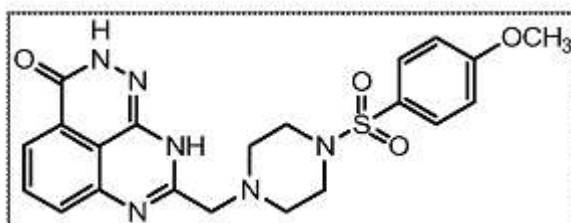
49

46



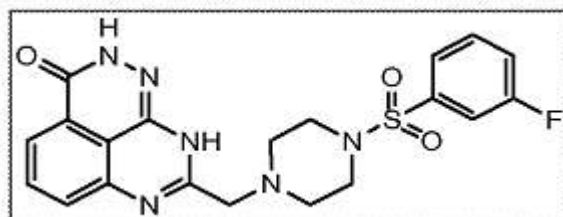
11

50



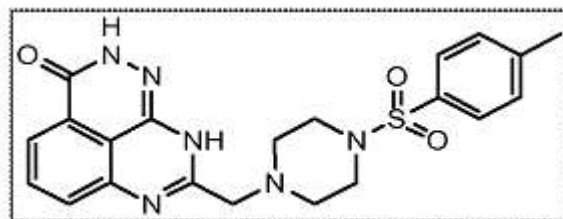
52

51



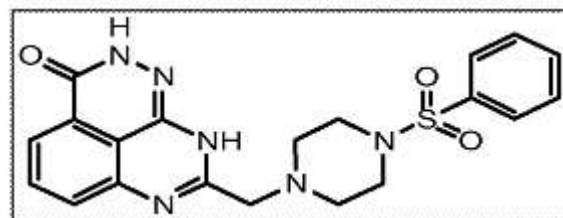
15

52



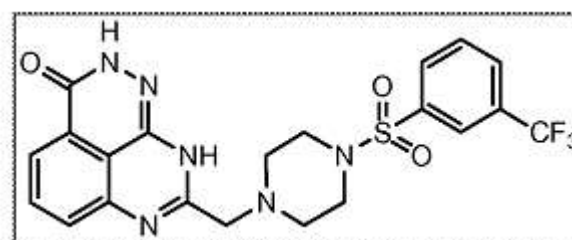
21

53



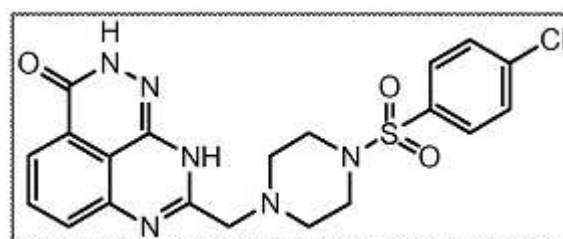
23

54



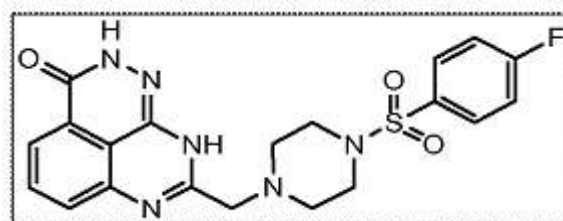
14

55



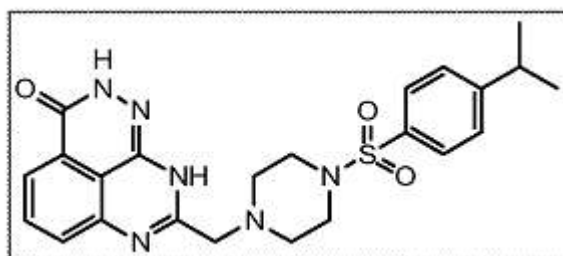
18

56



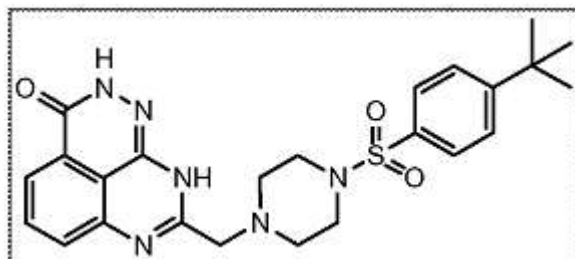
27

57



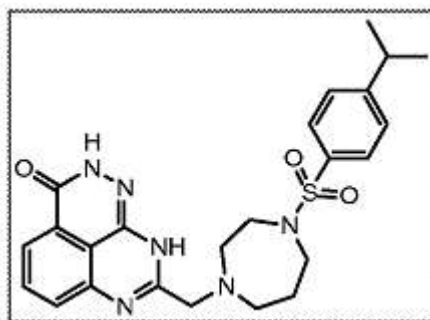
17

58



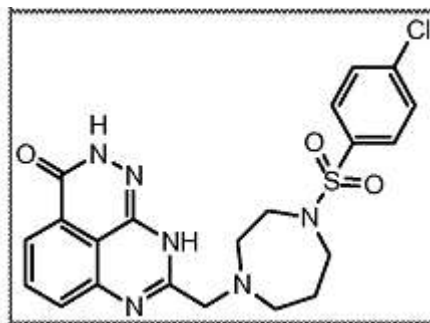
13

59



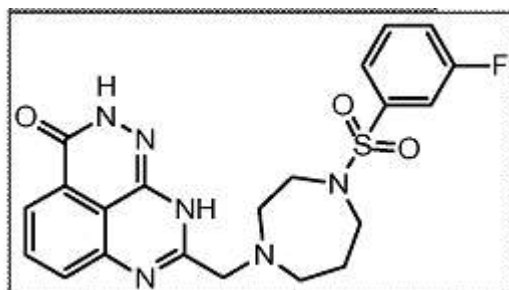
23

60



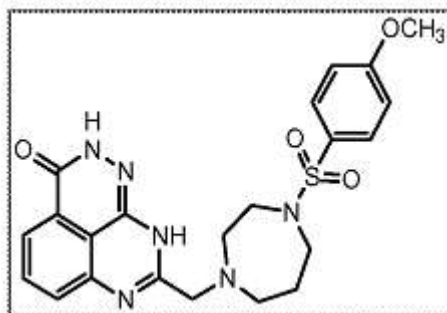
24

61



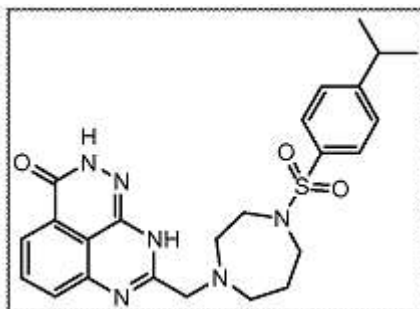
27

62



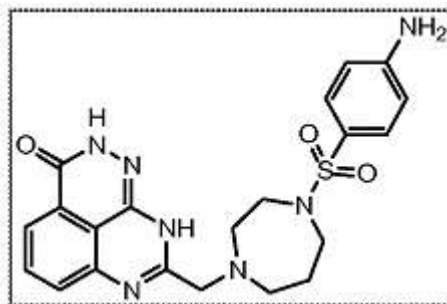
22

63



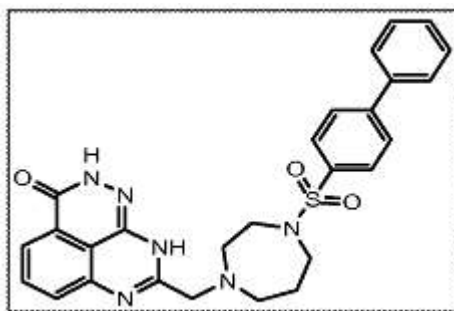
19

64



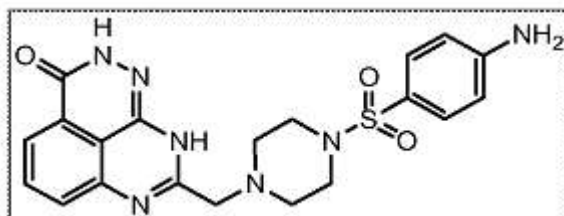
15

65



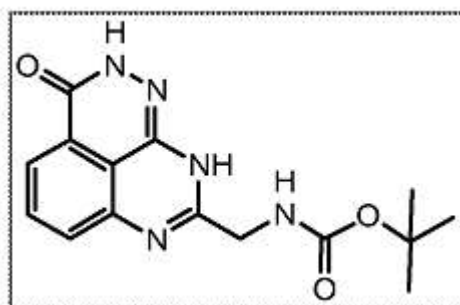
22

66



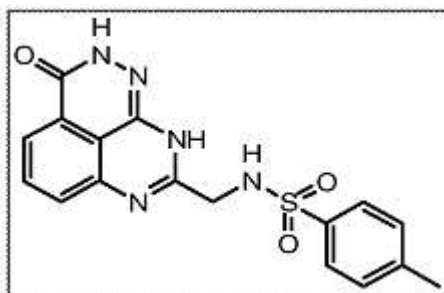
45

69



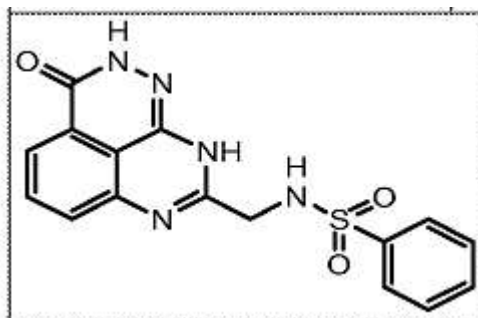
47

72



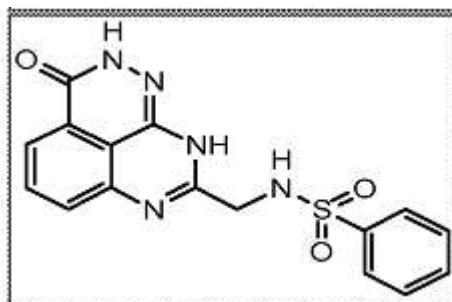
171

74



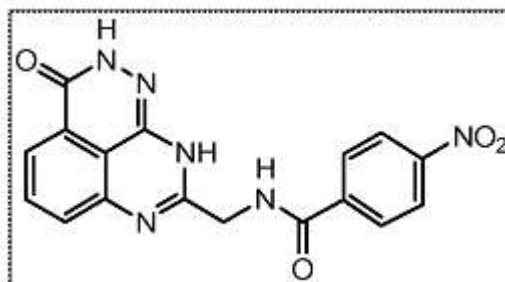
23

75



30

76



10

Eficácia *in vivo* para o Composto 13

1) Modelo intracraniano de camundongo de melanoma B16:

[00218] A linhagem celular B16 de melanoma do murino de origem C57BL/6J (*H-2^b/H-2^b*) foi cultivada em RPMI-1640 contendo 10% de soro fetal bovino (Invitrogen, Milão, Itália), 2mM L-glutamina, 100 unidades/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina (Flow Laboratories, Mc Lean, VA), a 37 °C em uma atmosfera umidificada em 5% de CO₂. TMZ foi fornecido pela Schering-Plough Research Institute (Kenilworth, NJ). O composto **13** foi dissolvido em 70 mM PBS sem potássio.

[00219] Para transplantes intracranianos, células (10⁴ em 0,03 ml de RPMI-1640) foram injetadas intracranianamente (ic) através da área centro-média do osso frontal a uma profundidade de 2 mm, utilizando uma microseringa de vidro de 0,1 ml e uma agulha descartável de calibre 27. Células B16 (10⁴) de melanoma do Murino foram injetadas ic em camundongos B6D2F1 (C57BL/6 x DBA/2) machos. Antes do desafio tumoral, os animais foram anestesiados com cetamina (100 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) em uma solução de NaCl 0,9% (10 ml/kg/ip). O exame histológico do crescimento do tumor no cérebro foi realizado 1-5 dias após o desafio tumoral de modo a determinar o tempo de tratamento.

[00220] O composto 13 foi administrado *per* os 15 minutos antes do TMZ. Camundongos de controle foram injetados com veículos de drogas. Em camundongos portadores de tumor, o tratamento iniciou 48 horas depois do desafio, quando a infiltração tumoral no tecido circundante do cérebro estava histologicamente evidente. Camundongos foram tratados com composto 13 por gavagem oral uma vez ao dia por cinco dias, em doses de 10 mg/kg.

[00221] Em camundongos portadores de tumor, o tratamento iniciou no segundo dia após o desafio, quando a infiltração tumoral no tecido

circundante do cérebro estava histologicamente evidente. Os camundongos foram tratados diariamente com o composto **13** mais TMZ por 5 dias e monitorados para mortalidade por 90 dias. Os tempos médios de sobrevivência (MST) foram determinados e a porcentagem do aumento da vida útil (ILS) foi calculado como: $\{[\text{MST (dias) de camundongos tratados} / \text{MST (dias) de camundongos de controle}] - 1\} \times 100$. A eficácia dos tratamentos foi avaliada comparando-se as curvas de sobrevivência entre grupos tratados e de controle.

[00222] Todos os procedimentos envolvendo camundongos e os cuidados foram realizados em conformidade com diretrizes nacionais e internacionais (*European Economy Community Council Directive 86/109*, OLJ318, 01 de dezembro de 1987 e Guia NIH para o cuidado e uso de animais em laboratório, 1985).

[00223] Curvas de sobrevivência foram geradas por estimativa produto-limite Kaplan-Meier e diferenças estatísticas entre os vários grupos (8 animais/grupo) foram avaliadas por testes de log-rank com correção de Yates (*software Primer of Biostatistics*, McGraw-Hill, New York, NY). A significância estatística foi determinada em um nível $p = 0,05$. As diferenças são consideradas estatisticamente significantes quando $P < 0,05$.

[00224] Os resultados indicam que a administração oral de 10 mg/kg do composto **13** aumentou significativamente o tempo de sobrevivência de camundongos tratados com a combinação do composto **13** + TMZ e foi significativamente mais alto do que aquele observado em animais que receberam TMZ como agente único ($P < 0,0001$). Não foram observadas diferenças significantes em tempos de sobrevivência entre os grupos de controle e tratados com TMZ (Figura 1).

2) Modelo de xenotransplante intracraniano de glioma SJGBM2

em camundongos:

[00225] O composto **13** foi testado no modelo de xenotransplante

intracraniano de glioma SJGBM2 em camundongos. (Tentori e colaboradores Clin Cancer Reser. 2003, 9, 5370). Para esta finalidade, o composto **13** foi dado uma vez a cada 15 minutos pré-TMZ a 10 mg/kg, po.

[00226] Descobriu-se que uma dose de 10 mg/kg do composto 13 foi eficaz (Figura 2). Sua combinação com TMZ aumentou o MTS de 22,5 d (TMZ sozinho) para 25 d ($P = 0,002$).

Eficácia *in vivo* para o Composto 37

1) Modelo intracraniano de camundongo do melanoma B16

[00227] O experimento foi realizado como descrito acima para o Composto 13. Foi averiguado se a administração oral do Composto 37 (5 mg/kg ou 12,5 mg/kg) pode aumentar a eficácia do TMZ contra o melanoma B16 crescendo no local de CNS. Em camundongos portadores de melanoma B16, os resultados indicaram que o tempo médio de sobrevida dos grupos tratados com a combinação do Composto 37 12,5 mg/kg + TMZ foi significativamente maior do que aquele observado nos animais que receberam TMZ como agente único (Figura 3).

2) Modelo de xenotransplante intracraniano do glioma SJGBM2

em camundongos:

[00228] A eficácia do Composto 37 foi então investigada utilizando um modelo ortotópico de um xenotransplante multiforme de glioblastoma humano (SJGBM2) em camundongos nude. A resposta do SJGBM2 ao TMZ, utilizado como agente único ou em combinação com o Composto 37 (10 mg/kg ou 20 mg/kg) por cinco dias ou em combinação com o Composto 37 (MGI25036) 10 mg/kg por cinco dias seguido por um tratamento de 14 dias com 100 mg/kg do Composto 37 como agente único, é mostrada na Figura 4. Os resultados indicam que a

administração oral do Composto 37 (10 mg/kg ou 20 mg/kg) + TMZ prolongou significativamente a sobrevida de camundongos portadores de tumor em relação aos controles ou a animais tratados com TMZ. Deve-se notar que nesse modelo de tumor o TMZ foi ineficaz. O tratamento com 10 mg/kg do Composto 37 + TMZ por cinco dias seguido por uma alta dose do Composto 37 (100 mg/kg) por 14 dias aumenta significativamente a sobrevida do animal em relação a 10 mg/kg do Composto 37 + TMZ por cinco dias.

3) Reforço no tratamento de radiação de carcinoma

em célula escamosa da cabeça e do pescoço

[00229] A linhagem celular HNSCC humana JHU012 foi utilizada, tendo sido previamente geneticamente caracterizada e originalmente derivadas nos Johns Hopkins University Head and Neck Laboratories de explantes de tumores humanos. A linhagem celular foi mantida em RPMI 1640 médio com 10% de soro fetal bovino e 1% de penicilina/estreptomicina em 5% de CO₂ a 37 °C em incubadoras umidificadas. Foram realizados experimentos em camundongos nude BALB/c nu/nu machos de 6 semanas de idade. Os animais foram aleatoriamente divididos nos seguintes grupos de tratamento: Grupo 1 – controles, Grupo 2 – Somente radiação (2 Gray (gy)/dia por 2 dias), Grupo 3 – 100 mg/kg do Composto 37 oralmente sozinho (BO) qdx17, Grupo 4 – 30 mg/kg do Composto 37 BO + Radiação, Grupo 5 – 100 mg/kg do Composto 37 BO + Radiação, com cada grupo que consiste em 8 camundongos. Os camundongos foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal de 3-5 mL tribromoetanol. Os tumores foram estabelecidos no flanco direito por injeção subcutânea de 1×10^7 células. Quatorze dias depois da injeção de células, os tumores foram cirurgicamente expostos e medidos em 3 dimensões utilizando compassos de calibre. O composto 37 foi então administrado oralmente nos Grupos de tratamento 3-5. Nos Grupos 4 e 5, os animais receberam

o Composto 37 15 minutos antes da radiação (2 Gy/dia por 2 dias). No dia 31 após a inoculação das células tumorais, os tumores foram novamente cirurgicamente expostos e medidos em 3 dimensões utilizando compassos de calibre. Foi observada uma significativa inibição do crescimento do tumor no Grupo 5 tratado com 100 mg/kg administrado oralmente do Composto 37 + Radiação (volume do tumor ao final do experimento = 209,04 mm³) comparado ao Grupo de controle 1 (volume do tumor ao final do experimento = 585,9 mm³ p<0,01). (Figura 5) O Composto 37 a 30 mg/kg em combinação com radiação não teve efeito significativo na inibição do crescimento do tumor comparado com a radiação sozinha (Figura 5). Além disso, 100 mg/kg do Composto 37 PO qdx17 sozinho não teve efeito significativo na inibição do crescimento do tumor comparado aos veículos de controle (Figura 5). Isso indica um efeito aumentado quando a dose mais alta do Composto 37 foi combinada com a radiação ao contrário a cada modalidade de tratamento sozinha.

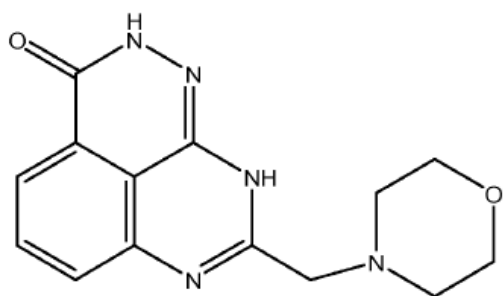
4) Efeito do Composto 37 no crescimento do tumor

em camundongos portadores de tumores deficientes em BRCA-1

[00230] 1 x 10⁶ células null BRCA-1 foram injetadas subcutaneamente no flanco direito de camundongos nu/nu fêmeas (6-7 semanas de idade; Harlan Sprague Dawley, Indianápolis, Indiana). Depois de aproximadamente 10-14 dias, os tumores atingiram aproximadamente 100 mm³. Os camundongos foram divididos em grupos de modo que o tamanho médio do tumor fosse semelhante entre os grupos com o mínimo de desvios-padrões. A administração começou no dia após a triagem e o volume do tumor foi monitorado três vezes por semana. Os tumores foram medidos em dois diâmetros e o volume calculado por $(l \times w)^2 / 2$. Os camundongos foram retirados do estudo quando os tumores atingiram 1500 mm³. “Tempo até o Ponto Final” ou TPF (o número de dias que levou para o tumor atingir 1500 mm³ ou mais) é o

ponto final do estudo. O Composto 37 foi pesado a cada 2-3 dias e dissolvido em água engarrafada esterilizada (J.T. Baker, Ultrapure Bioreagent 4221-02) para 10 mg/ml. O composto foi administrado oralmente, diariamente por 28 dias a partir do início do estudo – dia 1. Foi utilizado um controle positivo, usando um conhecido inibidor PARP que mostrou ser eficaz como agente autônomo nos modelos BRCA (Bryant *et al*). O agente de controle positivo foi dosado em 25 mg/kg IP qdx5 a partir do início do experimento. 100 mg/kg do Composto 37 foram eficazes para retardar de modo significativo o crescimento do tumor no modelo null BRCA-1 em ambos os períodos testados. Quando a dosagem do Composto 37 foi interrompida no dia 28, os tumores começaram a crescer aproximadamente 10-14 dias depois. O Composto 37 não apenas atrasou significativamente o crescimento do tumor comparado com os veículos de controle, como também atrasou o crescimento do tumor comparado com o controle positivo ($p < 0,05$) em ambos os experimentos.

[00231] Foi realizado um estudo para comparar a biodisponibilidade e os níveis plasmáticos do cérebro de vários mamíferos administrados com os compostos revelados e um composto de técnica anterior similar. O composto de técnica anterior tem a seguinte fórmula:



O estudo comparativo foi conduzido como se segue:

[00232] Inibidores PARP em soluções de água foram dosados por injeção intravenosa em bolus (<1 min), ou por gavagem oral. Para cães,

a administração intravenosa e oral foi realizada em um modelo de cruzamento com um período de lavagem de uma semana entre as vias de dosagem. A dose de triagem foi de 30 mg/kg para cada componente. Para camundongos, foram sacrificados três animais por ponto temporal foram sacrificados por asfixia por CO₂ e o sangue coletado por punção cardíaca. Para ratos e cães, amostras sanguíneas seriadas foram tomadas em vários pontos temporais a partir do número indicado de animais. Para ratos, o volume de amostras de sangue foi imediatamente substituído por 2X o volume de 1:1 sangue do rato doador: soro fisiológico heparinizado. As amostras de sangue foram transferidas para recipientes heparinizados, misturados brevemente e armazenados em gelo até a centrifugação para preparar o plasma. O plasma foi transferido para recipientes frescos e armazenado a ≤ -70 °C até bioanálise. Em alguns casos, foram coletados cérebros ou tecido tumoral após o sacrifício e armazenados a ≤ -70 °C até a bioanálise.

[00233] Amostras de plasma foram processadas por precipitação com acetonitrila, evaporação e reconstituição. Cérebro e amostras de tecido tumoral foram homogeneizados com soro fisiológico tamponado com fosfato, pH 7,4, precipitado com acetonitrila, seguido por evaporação e reconstituição. As amostras reconstituídas foram analisadas *versus* padrões de calibração de matriz por LC – MS/MS. O desempenho do método bioanalítico foi verificado pelo desempenho das amostras de controle de qualidade. Geralmente, o menor limite de quantificação do plasma foi de 5 ng/mL. Os menores limites de quantificação do tecido dependem do grau de diluição durante a homogeneização, mas geralmente eram de 15 a 20 ng/g.

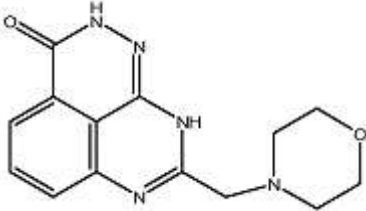
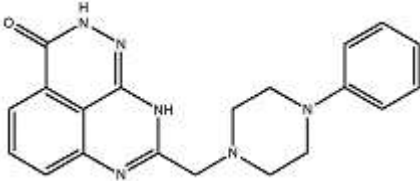
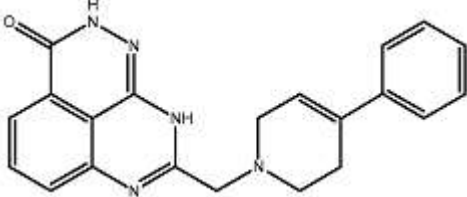
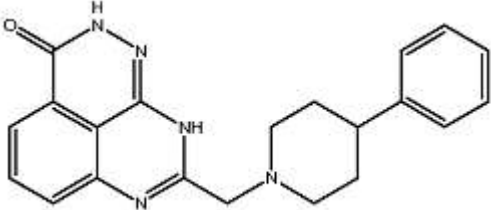
[00234] Dados de concentração de plasma, cérebro e tumor foram processados por análise farmacocinética não compartimental utilizando WinNonlin Professional Versão 4.1, AUC foi calculado utilizando a regra Linear/Log. Pontos temporais para a fase Lambda Z foram selecionados através de inspeção visual. As vertentes das fases terminais foram calculadas através de regressão linear não ponderada.

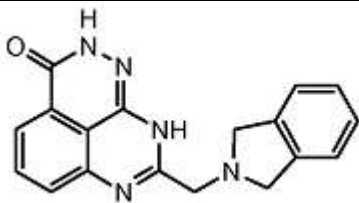
[00235] Os inibidores PARP seletivos foram testados para propriedades farmacocinéticas do plasma e tecido básicos em camundongos, ratos e cães. Após a avaliação, essa família de compostos parece ser biodisponível por via oral em todas as espécies e penetrar em cérebro e tecido tumoral. A Tabela I resume a biodisponibilidade oral (BO) para os compostos **8**, **13**, **36** e **37** e o composto comparativo em camundongos e ratos e a relação cérebro/plasma (C/P) para esses cinco compostos em camundongos e ratos.

[00236] Os resultados do estudo comparativo estão resumidos na Tabela II. Os resultados mostram que, enquanto o composto da técnica anterior tem boa biodisponibilidade, o composto da técnica anterior tem uma razão entre cérebro e níveis de plasma muito baixa. Inesperadamente, os compostos revelados de Fórmula (I) têm uma boa razão entre cérebro e nível de plasma se comparado com o composto da técnica anterior. Esses resultados mostram que os compostos divulgados são inesperadamente acessíveis para o sistema nervoso central, onde são necessários para o benefício terapêutico se comparado com o composto de técnica anterior.

Tabela II

Comparação de Biodisponibilidade (BO) e Razão entre Cérebro e Níveis de Plasma (C/P) para compostos selecionados da Fórmula (I) em relação a um composto de técnica anterior relacionado.

Composto	BO em camundongos	C/P em camundongos	BO em ratos	C/P em ratos
 Composto Comparativo	77%	<5%	77%	<5%
 8	49%	49%	58%	40%
 13	61%	46%	51%	42%
	75%	30-64%	50%	71-117%

36				
 37	81%	26%	45%	36%

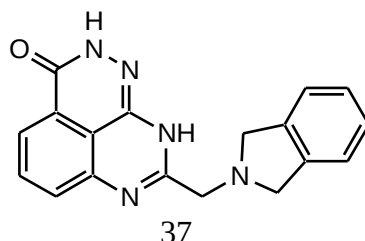
[00237] Estando, assim descrita a invenção, será óbvio que a mesma pode ser variada de muitas formas. Tais variações não devem consideradas como um desvio do espírito e escopo da invenção, e todas as tais alterações se destinam a ser incluídas dentro do escopo das reivindicações que se seguem.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[00238] Todas as publicações, patentes, e publicações de pedido de patente pré-concessão citadas nessa especificação são incorporadas neste documento como referência e para todos os fins, como se cada uma das publicações individuais ou pedido de patente fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada como referência. No caso de inconsistências, prevalecerá a presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado por que é

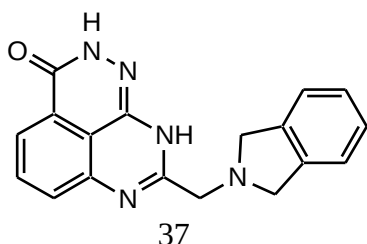


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que o composto é um sal farmaceuticamente aceitável do composto 37.

3. Composto, de acordo com a Reivindicação 2, **caracterizado** por que o sal farmaceuticamente aceitável compreende um ácido orgânico.

4. Composto, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** por que é



5. Composição Farmacêutica, caracterizada por que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 4, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Composição Farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 5, **caracterizada** por que compreende ainda um agente quimioterapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em temozolomida, adriamicina, camptotecina, carboplatina, cisplatina, daunorubicina,

docetaxel, doxorubicina, interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gama, interleucina 2, irinotecan, paclitaxel, topotecan, um taxoide, dactinomicina, danorubicin, 4'-deoxidoxorubicina, bleomicina, pilcamicina, mitomicina, neomicina, gentamicina, etoposide, 4-OH ciclofosfamida, um complexo de coordenação de platina e misturas dos mesmos.

7. Composição Farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 6, **caracterizada** por que o referido agente quimioterapêutico é temozolomida.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 4, **ou Composição Farmacêutica**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 5 a 7, **caracterizado(a)** por que é para uso na quimiosensibilização ou radiosensibilização de células cancerígenas em pessoa humana em necessidade de quimioterapia ou terapia de radiação, respectivamente.

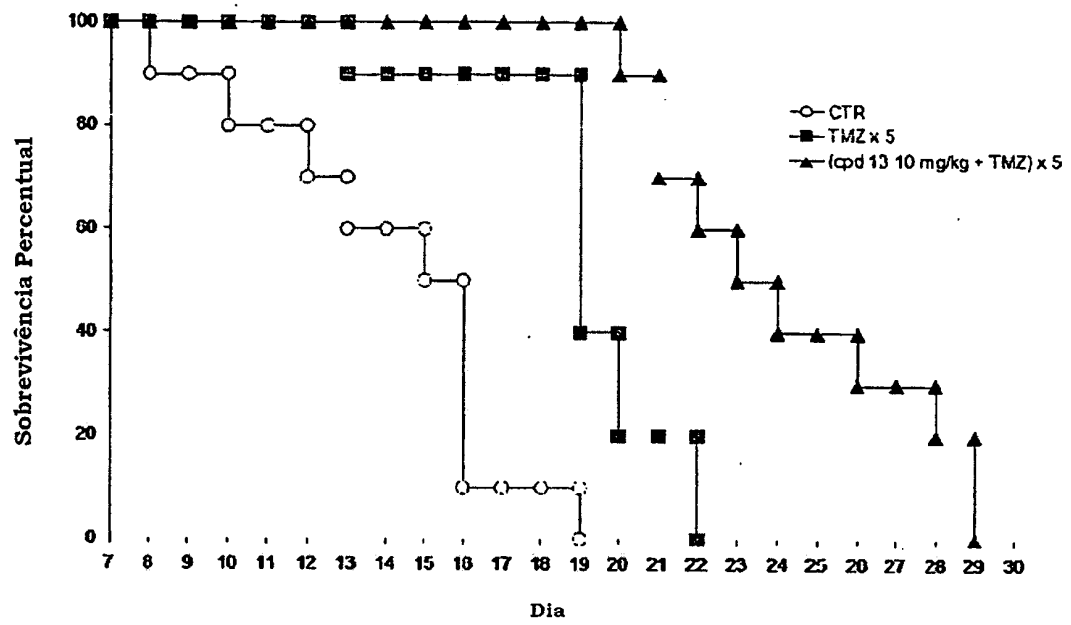
9. Composto ou Composição Farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 8, **caracterizado(a)** por que as células cancerígenas são selecionadas a partir do grupo que consiste em tumores produtores de ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, câncer do córtex adrenal, câncer da bexiga, câncer do cérebro, câncer da mama, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica, câncer colorectal, linfoma da célula-T cutânea, câncer endometrial, câncer do esôfago, sarcoma de Ewing, câncer da vesícula biliar, leucemia de células cabeludas, câncer da cabeça e do pescoço, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer do rim, câncer do fígado, câncer do pulmão (célula pequena e/ou não pequena), sangramento peritoneal maligno, sangramento pleural maligno, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiplo, neuroblastoma, linfoma de não Hodgkin, osteossarcoma, câncer ovariano, câncer do ovário (célula germinativa), câncer da próstata, câncer pancreático, câncer peniano,

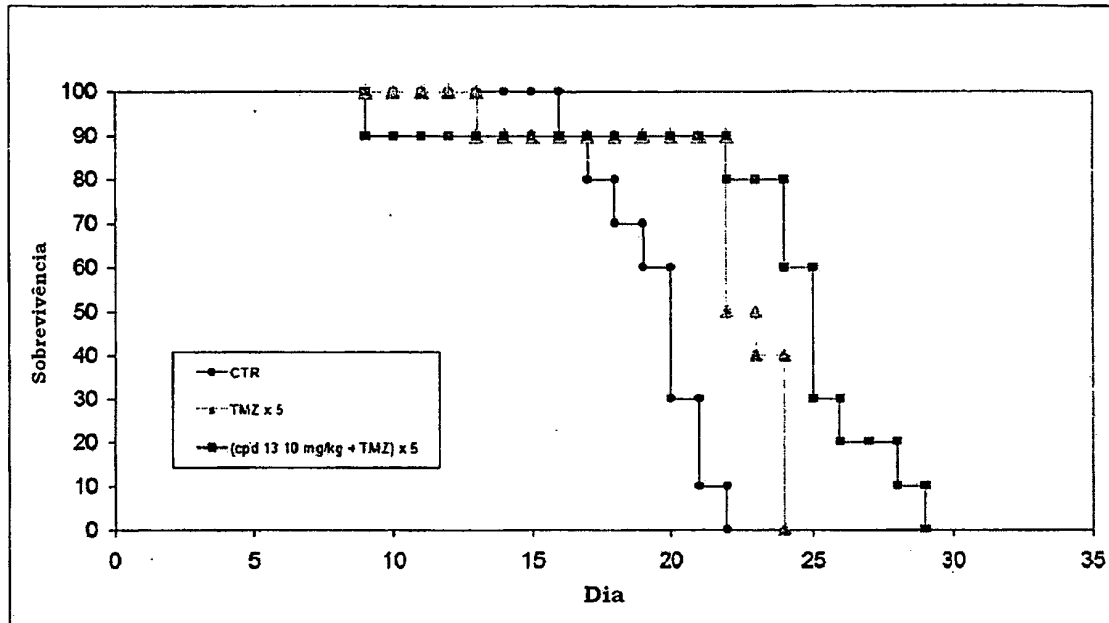
retinoblastoma, câncer de pele, sarcoma de tecido mole, carcinomas da célula escamosa, câncer do estômago, câncer do testículo, câncer da tireoide, neoplasmas trofoblásticos, câncer uterino, câncer vaginal, câncer da vulva e tumor de Wilm.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 1 a 4, **ou Composição Farmacêutica**, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 5 a 7, para uso no tratamento de pessoa humana que tem um câncer, **caracterizado(a)** por ter um defeito na rota da recombinação homóloga (HR) da reparação do DNA de fita dupla.

11. Composto ou Composição Farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizado(a)** por que o câncer tem um fenótipo selecionado a partir do grupo que consiste em i) um defeito BRCA-1, ii) um defeito BRCA-2, iii) um defeito BRCA-1 e BRCA-2 e iv) anemia de Fanconi.

12. Composto ou Composição Farmacêutica, de acordo com qualquer uma das Reivindicações de 9 a 11, **caracterizado(a)** por que o câncer é selecionado a partir de câncer de mama, câncer ovariano ou melanoma.

**Figura 1**

**Figura 2**

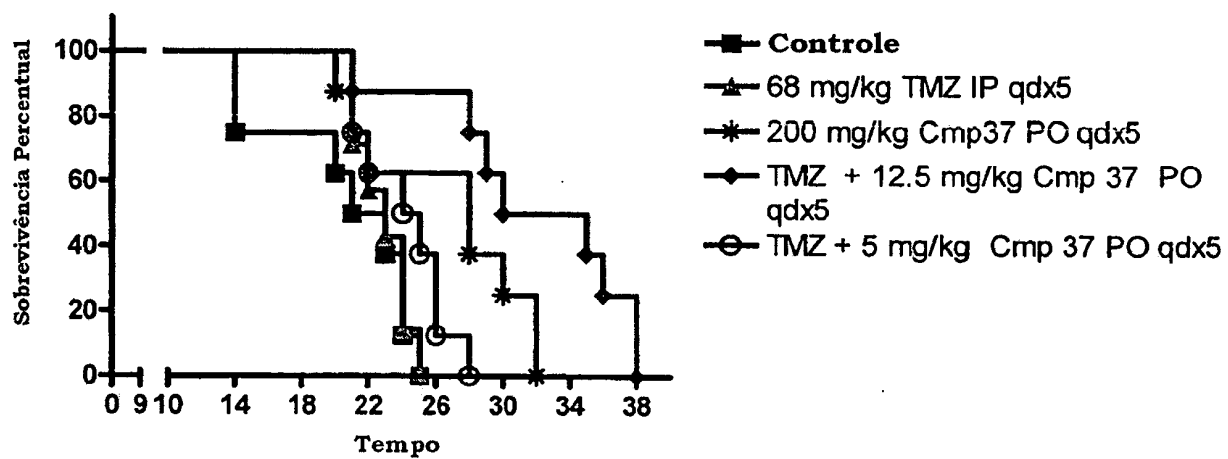
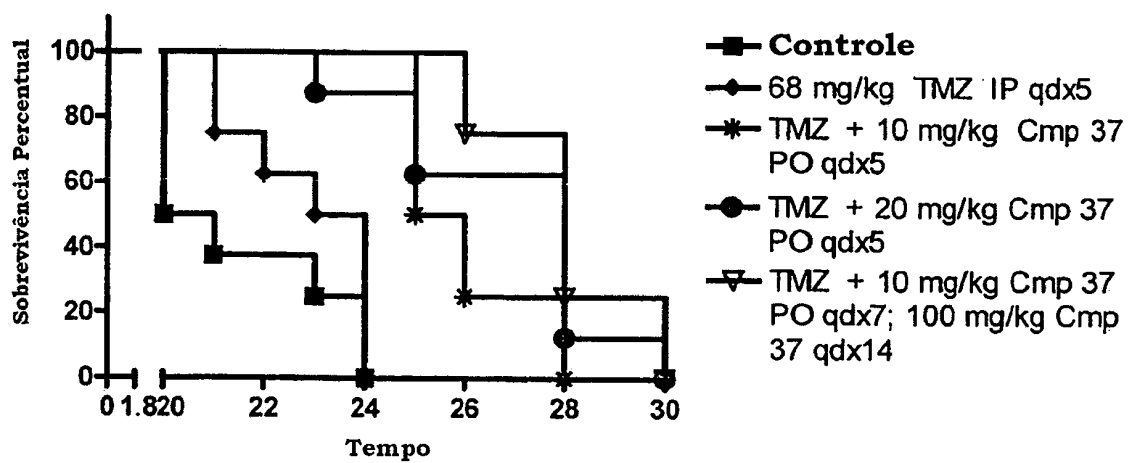
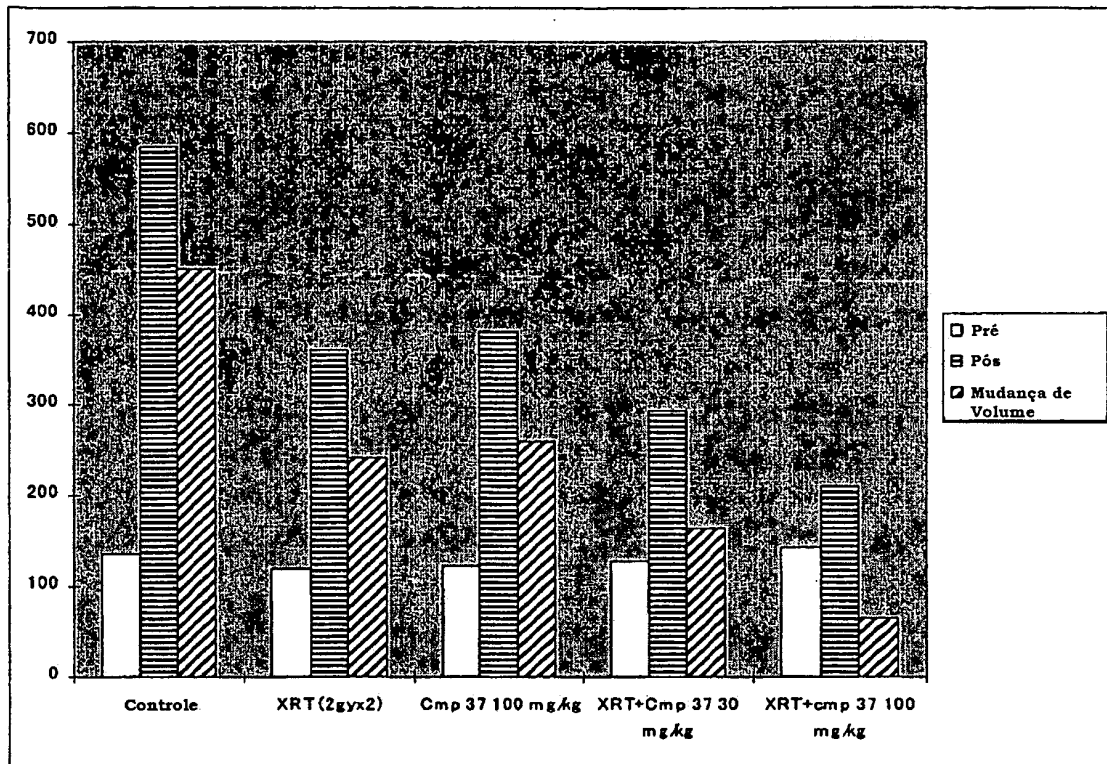
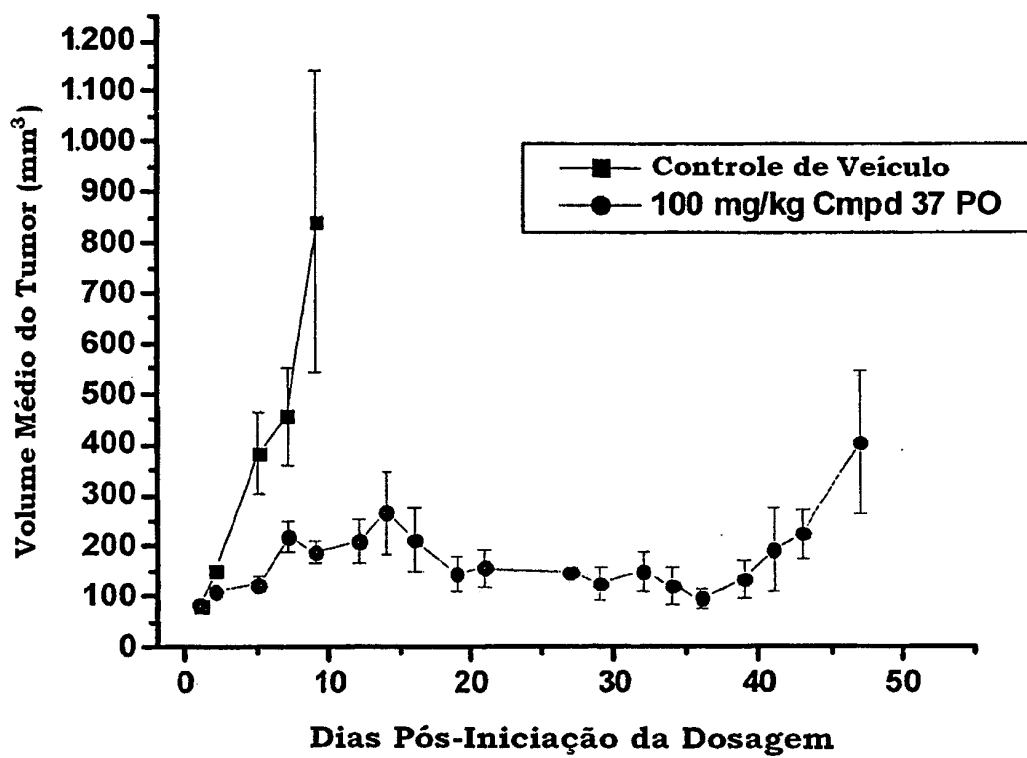


Figura 3

**Figura 4**

**Figura 5**

**Figura 6**