



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1406869 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 327/56 (2006.01) **A61K 31/337** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2002.07.10**

(30) Prioridade(s): **2001.07.10 US 304252**
2002.03.06 US 361946

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.09.25**
001/2007

(73) Titular(es):

SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
45 HARTWELL AVENUE LEXINGTON, MA 02421
US

(72) Inventor(es):

LIJUN SUN **US**
YAMING WU **US**
SHOUJUN CHEN **US**
NORIAKI TATSUTA **US**
MITSUNORI ONO **US**

(74) Mandatário:

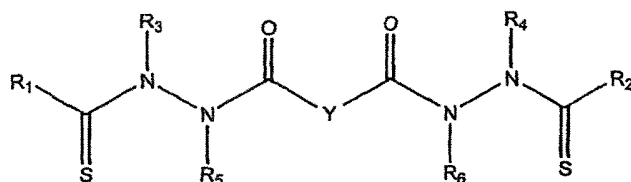
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS MELHORADORES DE TAXOL**

(57) Resumo:

RESUMO

COMPOSTOS MELHORADORES DE TAXOL



(I)

Um dos enquadramentos da presente invenção tem por objecto um composto representado pela fórmula estrutural (I) na qual o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou insubstituído. Além disso, o símbolo Y, em conjunto com ambos os grupos >C=Z aos quais está ligado, é um grupo aromático substituído ou insubstituído. Preferencialmente, o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $\text{-C(R}_7\text{R}_8\text{)-}$. O símbolo R_1 representa um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo heterocíclico não aromático ou um grupo heterocíclico não aromático substituído, os símbolos $\text{R}_2\text{-R}_4$ representam, independentemente, um átomo de -H , um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo heterocíclico não aromático, um grupo heterocíclico não aromático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído ou os símbolos R_1 e R_3 , considerados em conjunto com os átomos de carbono e de azoto aos quais estão ligados e/ou os símbolos R_2 e R_4 , considerados em conjunto com os átomos de carbono e de azoto aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico não aromático eventualmente fundido com um anel aromático. Os símbolos $\text{R}_5\text{-R}_6$ representam, independentemente, um átomo de -H , um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um

grupo arilo ou um grupo arilo substituído. Os símbolos R_7 e R_8 representam, cada um, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático ou um grupo alifático substituído ou o símbolo R_7 representa um átomo de -H e o símbolo R_8 representa um grupo arilo substituído ou insubstituído ou os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representam um grupo alquilenos com C2-C6, substituído ou insubstituído. O símbolo Z representa um átomo de =O ou de =S. A presente invenção também tem por objecto composições farmacêuticas que compreendem o composto da presente invenção e um veículo ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS MELHORADORES DE TAXOL

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Existem hoje em dia disponíveis muitos fármacos novos que são utilizados pelos oncologistas no tratamento de pacientes com cancro. Muitas vezes os tumores respondem melhor ao tratamento quando se administram ao paciente fármacos anti-cancro em combinação, do que quando os mesmos fármacos são administrados individualmente e sequencialmente. Uma vantagem desta abordagem é que os agentes anti-cancro muitas vezes actuam de uma forma sinérgica porque as células do tumor são atacadas simultaneamente com agentes que têm modos de acção múltiplos. Assim, é muitas vezes possível conseguir reduções mais rápidas na dimensão do tumor por meio da administração destes fármacos em combinação. Outra vantagem da quimioterapia de combinação reside no facto de esses tumores serem mais provavelmente completamente erradicados e provavelmente desenvolverem menos resistência aos fármacos anti-cancro que são utilizados para tratar o paciente.

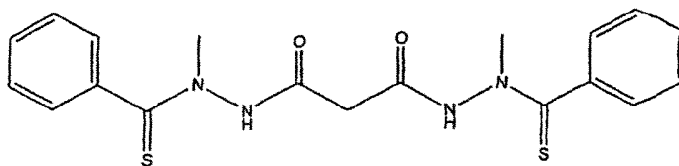
Uma série limitação da quimioterapia de combinação reside no facto de os agentes anti-cancro geralmente terem efeitos colaterais severos, mesmo quando administrados individualmente. Por exemplo, o taxol, um agente anti-cancro bem conhecido causa neutropénia, neuropatia, mucosite, anemia, trombocitopénia, bradicárdia, diarreia e náuseas. Infelizmente, a toxicidade dos agentes anti-cancro é geralmente aditiva quando os fármacos são administrados em combinação. Como resultado, alguns tipos de fármacos anti-cancro geralmente não se combinam. Os efeitos colaterais

tóxicos combinados desses fármacos anti-cancro que são administrados simultaneamente podem colocar algumas limitações severas às quantidades que podem ser utilizadas em combinação. Muitas vezes não é possível utilizar uma terapia de combinação suficiente para alcançar os efeitos sinérgicos desejados. Por isso, há uma necessidade urgente de agentes que possam melhorar as propriedades de ataque do tumor que se pretendem dos agentes anti-cancro, sem aumentar ainda mais esses efeitos colaterais indesejáveis.

As composições anti-tumor sinérgicas que compreendem taxol ou um dos seus derivados, em conjunto com outros compostos, são conhecidas, por exemplo, da patente de invenção WO-A-94/10995 e da patente de invenção WO-A.99/34796.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

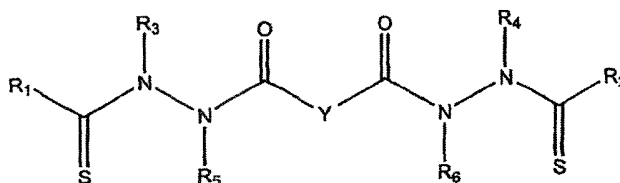
Verificou-se agora que alguns compostos de bis[tio-hidrazida-amida] aumentam significativamente a actividade anti-cancro do taxol. Por exemplo, utilizou-se o composto (I) em combinação com taxol (Paclitaxel) para tratar tumores induzidos em ratos pelados a partir da linha de células de tumor humano da mama MDA-435. O tumor tinha um volume cerca de cinco vezes inferior, após 24 dias de tratamento, em ratos a que se tinha administrado 5 mg/kg de taxol e 25 mg/kg do composto (I), do que o de ratos tratados apenas por meio da administração de 5 mg/kg de taxol ou o de ratos a que se tinha administrado apenas 50 mg/kg do composto (I) (exemplo 13). Na figura 1 mostram-se graficamente estes resultados. A seguir mostra-se a estrutura do composto (1):



Composto (1)

Também se verificou que estes compostos de bis[tio-hidrazida-amida] têm efeitos colaterais tóxicos mínimos. Por exemplo, os ratos tratados com taxol e composto (1) exibiram pouca ou nenhuma perda de peso durante o período de tratamento (ver figura 2). Com base nestes resultados, descrevem-se aqui novos compostos que aumentam a actividade anti-cancro do taxol, as composições farmacêuticas que o compreendem estes compostos e os processos de tratamento de um indivíduo com cancro.

Um dos enquadramentos da presente invenção consiste num composto representado pela fórmula estrutural (I):



Y representa uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou insubstituído. Preferencialmente, o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

R_1 - R_2 representam, independentemente, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído, R_2 - R_4 representam, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R₅-R₆ representam, independentemente, um átomo de -H ou um grupo alifático.

R₇ e R₈ representam, cada um, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído ou o símbolo R₇ representa um átomo de -H e o símbolo R₈ representa um grupo arilo substituído ou insubstituído ou os símbolos R₇ e R₈, considerados em conjunto, representam um grupo alquilenos de C₂-C₆, substituído ou insubstituído.

O símbolo Z representa um átomo de =O ou de =S.

Num dos aspectos, os símbolos R₁ e R₂ no composto representado pela fórmula estrutural (I) não representam ambos um grupo fenilo quando o símbolo Y representa um grupo de fórmula geral -C(R₇R₈)-, os símbolos R₁ e R₂ representam ambos grupos fenilo e os símbolos R₅-R₈ representam todos um átomo de -H.

Um outro objecto da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um veículo ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um composto representado pela fórmula estrutural (I). Preferencialmente, a composição farmacêutica compreende uma concentração efectiva do composto.

Ainda um outro objecto da presente invenção é um processo de tratamento de um indivíduo com cancro. O processo compreende a administração a um indivíduo de uma quantidade efectiva de taxol ou de um análogo de taxol e uma quantidade efectiva de um composto representado pela fórmula estrutural (I).

Os compostos descritos aumentam a actividade anti-cancro de taxol e de análogos de taxol. Além disso, estes compostos têm efeitos colaterais tóxicos mínimos. Consequentemente, é possível aumentar a eficácia do taxol e dos seus análogos quando se utilizam em combinação com os compostos descritos, mesmo quando se aproximam das doses mais elevadas toleradas de taxol. Assim, espera-se que a terapia de combinação com os compostos da presente invenção vai providenciar melhores resultados clínicos para os pacientes com cancro que estão a ser tratados com taxol. Por co-administração dos compostos com taxol descritos, é também possível conseguir a mesma eficácia terapêutica previamente alcançada com doses mais elevadas de taxol, reduzindo assim os efeitos colaterais e aumentando a qualidade da vida dos pacientes.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os objectos anteriores e outros, as características e as vantagens da presente invenção serão evidentes a partir da descrição mais detalhada que se segue dos enquadramentos preferidos da presente invenção, tal como se ilustra nos desenhos em anexo em que os caracteres semelhantes a referências referem-se às mesmas partes ao longo de todos os desenhos. Os desenhos não estão necessariamente à escala. Em vez disso, enfatizou-se a ilustração dos princípios da presente invenção.

A figura 1 representa um gráfico que mostra o volume médio do tumor em mililitros ao longo do tempo (em dias) em ratos pelados tratados com veículo; composto (1) (50 mg/kg); Paclitaxel (5 mg/kg); Composto (1) (25 mg/kg) e Paclitaxel (5 mg/kg); ou Composto (1) (50 mg/kg) e Paclitaxel (5 mg/kg). Os tumores foram gerados a partir da linha de células de tumor de mama humana MDA-435.

A figura 2 representa um gráfico que mostra a percentagem de alteração do peso ao longo do tempo em ratos pelados tratados com veículo; composto (1) (50 mg/kg); Paclitaxel (5 mg/kg); Composto (1) (25 mg/kg) e Paclitaxel (5 mg/kg); ou Composto (1) (50 mg/kg) e Paclitaxel (5 mg/kg). Os tumores foram gerados a partir da linha de células de tumor de mama humana MDA-435.

A figura 3 representa a estrutura de taxol (Paclitaxel)

A figura 4 representa a estrutura de taxotere (Docetaxel).

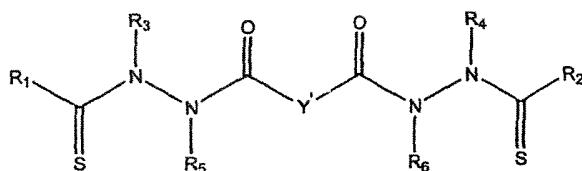
As figuras 5-25 representam, cada uma, a estrutura de um análogo de taxol.

A figura 26 representa a estrutura de um polímero que compreende um grupo análogo ao taxol pendente da estrutura do polímero. O polímero é um terpolímero das três unidades de monómero mostradas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Num primeiro enquadramento preferido, o símbolo Y na fórmula estrutural (I) representa uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou insubstituído. Os símbolos R_7 e R_8 têm os significados descritos para a fórmula estrutural (I). Preferencialmente, o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$, $-(CH_2CH_2)-$, $trans-(CH-CH)-$, $cis-(CH-CH)-$, $-(CC)-$ ou um grupo 1,4-fenileno. Ainda mais preferencialmente, o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

Num segundo enquadramento, o símbolo Y na fórmula estrutural (I) representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$ e o composto da presente invenção é representado pela fórmula estrutural (III):

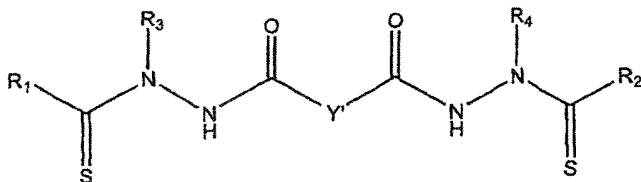


(III).

R_1 e R_8 têm os significados definidos para a fórmula estrutural (I): o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

Preferencialmente, os símbolos R_7 e R_8 representam ambos um grupo metilo; os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representam grupos propileno ou butileno; ou o símbolo R_7 representa um átomo de $-H$ e o símbolo R_8 representa um grupo alquilo inferior (preferencialmente metilo), tienilo, fenilo, benzilo ou amino.

Num enquadramento mais preferido, os símbolos R_5 - R_8 na fórmula geral (III) representam átomos de $-H$ e o composto é representado pela fórmula estrutural (IV):



(IV).

Os símbolos R_1 - R_4 na fórmula geral (IV) têm os significados descritos na fórmula estrutural (I). o símbolo Y'' representa uma ligação covalente ou um grupo $-CH_2-$.

Num primeiro exemplo de um composto representado pela fórmula geral (IV), os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo alifático substituído ou insubstituído, preferencialmente representam ambos um grupo alquilo inferior substituído ou insubstituído e mais preferencialmente ambos representam um grupo metilo ou etilo. Quando os símbolos R_3 e R_4 na fórmula estrutural (IV) representam ambos um grupo alifático substituído ou insubstituído, então os símbolos R_1 e R_2 representam ambos, preferencialmente, um grupo arilo substituído ou insubstituído (por exemplo, um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído, um grupo fenilo substituído ou insubstituído ou um grupo fenilo com pelo menos um substituinte diferente de um grupo alifático).

Num segundo exemplo de um composto representado pela fórmula estrutural (IV), os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído. Quando os símbolos R_3 e R_4 na fórmula estrutural (IV) representam ambos um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído, então os símbolos R_1 e R_2 representam ambos, preferencialmente: 1) um grupo fenilo substituído ou insubstituído; ou 2) um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído.

Num terceiro exemplo de um composto representado pela fórmula estrutural (IV), os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo fenilo substituído ou insubstituído (por exemplo, um grupo fenilo substituído com pelo menos um grupo diferente de um grupo alifático). Quando os símbolos R_3 e R_4 na fórmula estrutural (IV) representam ambos um grupo fenilo substituído ou insubstituído, então os símbolos R_1 e R_2 representam ambos,

preferencialmente: 1) um grupo fenilo substituído ou insubstituído; ou 2) um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído.

Num quarto exemplo de um composto representado pela fórmula estrutural (IV), os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo arilo substituído ou insubstituído (por exemplo, um grupo heteroarilo substituído ou insubstituído, um grupo fenilo substituído ou insubstituído ou um grupo fenilo substituído com pelo menos um grupo diferente de um grupo alifático). Mais preferencialmente, os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo e as variáveis restantes são as descritas anteriormente.

Num quarto enquadramento preferido, o composto da presente invenção é representado pela fórmula estrutural (III), em que pelo menos um dos símbolos R_1 - R_4 representa um grupo heteroarilo, um grupo heteroarilo substituído ou um grupo fenilo substituído com pelo menos um grupo diferente de um grupo alifático. Preferencialmente os símbolos R_5 - R_8 representam todos átomos de -H.

A seguir dão-se exemplos específicos de compostos representados pela fórmula estrutural (IV): R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo *o*-CH₃-fenilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo *o*-CH₃C(O)O-fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo fenilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo etilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo *n*-propilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo *p*-cianofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam

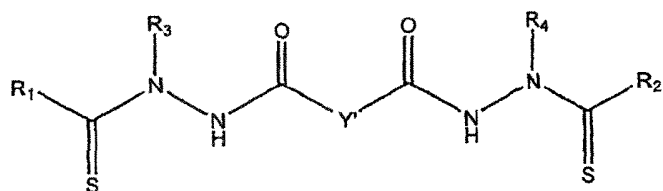
ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo *p*-nitrofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo *n*-butilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo *p*-clorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 3-nitrofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 3-cianoefnilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 3-fluorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2-furanilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo fenilo;

R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2-metoxifenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 3-metoxifenilofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2,3-dimetoxifenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2-metoxi-5-clorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo etilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2,5-difluorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2,5-diclorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2,5-dimetilfenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo;

R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2-metoxi-5-clorofenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo:

R_1 e R_2 representam ambos um grupo 3,6-dimetoxifenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo fenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo 2-etilfenilo; R_1 e R_2 representam ambos um grupo 2-metil-5-piridilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo; ou o símbolo R_1 representa um grupo fenilo; o símbolo R_2 representa um grupo 2,5-dimetoxifenilo e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo metilo.

Num quarto enquadramento preferido, o símbolo Y na fórmula estrutural (I) representa um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$ e os símbolos R_5 e R_6 representam ambos átomos de $-H$. Quando Y representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$ e os símbolos R_5 e R_6 representam ambos um átomo de $-H$, o composto da presente invenção é representado pela fórmula estrutural (V):



(V).

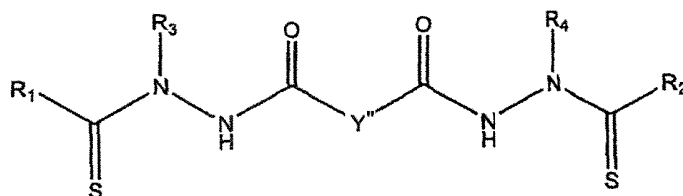
Os símbolos R_1 - R_4 , R_7 e R_8 têm os significados descritos na fórmula estrutural (I) e o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-CR_7R_8-$. Os símbolos R_7 e R_8 podem ser iguais ou diferentes. Preferencialmente, os símbolos R_7 e R_8 representam ambos grupos metilo; R_7 e R_8 considerados em conjunto, representam grupos propileno ou butileno; ou o símbolo R_7 representa um átomo de $-H$ e o símbolo R_8 representa um grupo alquilo inferior (preferencialmente metilo), tienilo, fenilo ou benzilo.

Num dos exemplos de um composto representado pela fórmula estrutural (V), os símbolos R_1 e R_2 representam ambos grupos arilo ou arilo substituído e os símbolos R_3 e R_4 representam ambos um grupo alquilo inferior ou um grupo alquilo inferior substituído, os símbolos R_1 e R_2 representam ambos grupos arilo ou grupos arilo substituídos, R_3 e R_4 representam ambos grupos metilo ou etilo, R_7 representa um átomo de -H e R_8 representa um átomo de -H ou um grupo metilo. Num outro exemplo de um composto representado pela fórmula estrutural (V), R_1 e R_2 representam ambos grupos fenilo ou fenilo substituído e R_3 e R_4 representam ambos grupos metilo, etilo, fenilo, ou tienilo. Quando os símbolos R_1 e R_2 representam ambos fenilo ou fenilo substituído e R_3 e R_4 representam ambos metilo, etilo, fenilo, ou tienilo, então, preferencialmente R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representam propileno ou butilenos. Ainda num outro exemplo de um composto representado pela fórmula estrutural (V), Y' representa uma ligação covalente ou $-CR_7R_8-$; R_1 e R_2 representam ambos grupo arilo substituído ou insubstituído; R_3 e R_4 representam ambos -H, metilo ou etilo; e R_7 representa -H e R_8 representa -H ou metilo.

A seguir dão-se exemplos específicos dos compostos representados pela fórmula estrutural (V): R_1 e R_2 representam ambos fenilo; R_3 e R_4 representam ambos metilo; R_7 representa -H, e R_8 representa etilo; R_1 e R_2 representam ambos fenilo; R_3 e R_4 representam ambos fenilo, e R_7 e R_8 representam ambos metilo; R_1 e R_2 representam ambos 2-tienilo; R_3 e R_4 representam ambos fenilo, e R_7 e R_8 representam ambos metilo; R_1 e R_2 representam ambos 4-cianofenilo; R_3 e R_4 representam ambos metilo; R_7 representa -H, e R_8 representa metilo; R_1 e R_2 representam ambos fenilo; R_3 e R_4 representam ambos metilo; R_7 representa -H, e R_8 representa metilo; R_1 e R_2 representam ambos fenilo; R_3 e R_4

representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa benzilo; R₁ e R₂ representam ambos fenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa etilo; R₁ e R₂ representam ambos fenilo; R₃ e R₄ representam ambos etilo; R₇ representa -H, e R₈ representa n-butilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,5-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos fenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa propilo; R₁ e R₂ representam ambos 3-nitrofenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 4-clorofenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos fenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa 3-tienilo; R₁ e R₂ representam ambos fenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo, e R₇ e R₈, considerados em conjunto, representam propileno; R₁ e R₂ representam ambos 2,3-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2-cloro-5-metoxi fenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,5-difluorofenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,5-diclorofenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,6-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,5-dimetilfenilo, R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo; R₁ e R₂ representam ambos 2,5-dimetoxifenilo; R₃ e R₄ representam ambos etilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo, e R₁ e R₂ representam ambos 2,5-dietoxifenilo; R₃ e R₄ representam ambos metilo; R₇ representa -H, e R₈ representa metilo.

Num quinto enquadramento preferido, o símbolo Y, numa fórmula estrutural (I) representa uma ligação covalente ou um grupo -CH₂-. Quando o símbolo Y representa uma ligação covalente ou um grupo -CH₂-, o composto da presente invenção é representado pela fórmula estrutural (VI):



(VI).

Os símbolos R₁-R₆ R₇ na fórmula estrutural (VI) têm os significados descritos para a fórmula estrutural (I). Os símbolos R₅ e R₆ são iguais ou diferentes e o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo -CH₂-.

Num dos exemplos de um composto representado pela fórmula estrutural (VI), os símbolos R₅ e R₆ representam ambos um grupo alquilo inferior (preferencialmente metilo). Quando os símbolos R₅ e R₆ representam ambos um grupo alquilo inferior, então os símbolos R₁ e R₂ representam ambos, preferencialmente, um grupo fenilo ou fenilo substituído e os símbolos R₃ e R₄ representam ambos, preferencialmente, um grupo alquilo inferior.

Exemplos dos compostos da presente invenção que são mais específicos são os seguintes: R₁ e R₂ representam ambos grupos fenilo, R₃ e R₄ representam ambos fenilo, R₅ e R₆ representam ambos metilo, e R₇ e R₈ representam ambos átomos de -H; R₁ e R₂ representam ambos fenilo, R₃ e R₄ representam ambos fenilo, R₅ e R₆ representam ambos n-hexilo, e R₇ e R₈ representam ambos -H; R₁ e R₂ representam ambos fenilo, R₃ e R₄ representam ambos metilo, R₅ e R₆ representam ambos metilo, e R₇ e R₈ representam ambos -H; R₁ e R₂ representam ambos

fenilo, R_3 e R_4 representam ambos metilo, R_5 e R_6 representam ambos metilo, e R_7 representa -H e R_8 representa metilo; R_1 e R_2 representam ambos 4-clorofenilo, R_3 e R_4 representam ambos metilo, R_5 e R_6 representam ambos metilo, e R_7 e R_8 representam ambos -H.

Nas fórmulas estruturais (I), (III)-(VI), R_1 e R_2 são iguais ou diferentes; e/ou R_3 e R_4 são iguais ou diferentes. Preferencialmente, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e R_3 e R_4 são iguais. Preferencialmente, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e R_3 e R_4 são iguais.

Um "grupo hidrocarbilo de cadeia linear" é um grupo alquilenos, isto é, um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_x-$, com um ou mais (preferencialmente um) grupos metileno eventualmente substituídos com um grupo de ligação. O símbolo x representa um número inteiro positivo (por exemplo, entre 1 e cerca de 10), preferencialmente entre 1 e cerca de 6 e mais preferencialmente 1 ou 2. Um "grupo de ligação" refere-se a um grupo funcional que substitui um grupo metileno numa hidrocarbilo de cadeia linear. Exemplos de grupos de ligação apropriados incluem um grupo cetona ($-C(O)-$), alceno, alcino, fenileno, éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) ou amina $[N(R^a)]$, em que o símbolo R^a tem o significado que se segue. Um grupo de ligação preferido é o grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$, em que R_7 e R_8 têm os significados definidos antes. Os substituintes apropriados para um grupo alquilenos e um grupo hidrocarbilo são os que praticamente não interferem com as reacções aqui descritas. R_7 e R_8 são os substituintes preferidos para um grupo alquilenos ou um grupo hidrocarbilo.

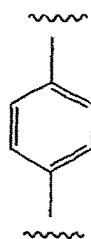
Um grupo alifático é um hidrocarboneto de cadeia linear, ramificado ou cíclico não aromático que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação.

Normalmente, um grupo alifático de cadeia linear ou ramificada tem de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, preferencialmente de 1 a cerca de 10 e um grupo alifático cíclico tem de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferencialmente de 3 a 8. Um grupo alifático é preferencialmente um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, por exemplo, um grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, pentilo ou octilo, ou um grupo cicloalquilo com 3 a cerca de 8 átomos de carbono. Um grupo alquilo com C1-C20, de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8 é também referido como um grupo "alquilo inferior".

Os grupos aromáticos incluem grupos aromáticos carbocíclicos tal como fenilo, naftilo e antracilo e grupos heteroarilo tal como imidazolilo, thienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tiazole, oxazolilo, e tetrazole.

Grupos aromáticos também incluem sistemas de anéis aromáticos policíclicos, fundidos em que um anel aromático carbocíclico ou um anel de heteroarilo se funde com um ou mais anéis de heteroarilo. Os exemplos incluem benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazole, benzo-oxazole, benzimidazole, quinolinilo, isoquinolinilo e isoindolilo.

O termo "arileno" refere-se a um grupo arilo que está ligado à parte restante da molécula por meio de outras duas ligações. A título de exemplo, mostra-se a seguir a estrutura de um grupo 1,4-fenileno:



A seguir descrevem-se os substituintes de um grupo arileno por um grupo arilo.

Os anéis heterocíclicos não aromáticos são anéis carbocíclicos que incluem um ou mais heteroátomos no anel tais como átomos de azoto, oxigénio ou enxofre. O anel pode ter cinco, seis, sete ou oito átomos no núcleo. Os exemplos incluem tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, e tiazolidinilo.

Os termos "alcoxi inferior", "acilo inferior", "(alcoxi inferior)metilo" e "(alquilo inferior)tiometilo" significa -O-(alquilo inferior), -C(O)-(alquilo inferior), -CH₂-O-(alquilo inferior) e -CH₂-S-(alquilo inferior), respectivamente.

Substituintes apropriados num grupo alifático, num grupo heterocíclico não aromático, num grupo benzílico ou arilo (carbocíclico e heteroarilo) são os que praticamente não interferem com a capacidade dos compostos descritos para aumentar a actividade anti-cancro do taxol e dos seus análogos. Um substituinte que interfere significativamente com a capacidade dos compostos descritos para aumentar a actividade anti-cancro quando o aumento é reduzido de cerca de 50 % num composto com o substituinte quando se compara com um composto sem o substituinte. Exemplos de substituintes apropriados incluem grupos -OH, átomos de halogéneo (-Br, -

Cl , $-\text{I}$ e $-\text{F}$), $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{COR}^a$, $-\text{COR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a \text{ R}^b)$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{CONHR}^a$, $-\text{CON}(\text{R}^a \text{ R}^b)$, $-\text{NHCOR}^a$, $-\text{NRCOR}^a$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONR}^a\text{H}$,
 $-\text{NHCON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^c\text{CONH}_2$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{H}$, $-\text{NR}^c\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a \text{ R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a \text{ R}^b)$,
 $-\text{NR}^d\text{H}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 $-\text{NR}^d-\text{C}(-\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-\text{C}(-\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(-\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a \text{ R}^b)$,
 $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHR}^a$, $-\text{NHR}^a \text{ R}^b$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a \text{ R}^b)$,
 $-\text{CH}-\text{CHR}^a$, $-\text{CH}-\text{CR}^a \text{ R}^b$, $-\text{CR}^c-\text{CR}^a \text{ R}^b$, $-\text{CR}^c-\text{CHR}^a$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a \text{ R}^b$,
 $-\text{CCR}^a$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_k\text{R}^a$ (k representa 0, 1 ou 2) e $-\text{NH}-\text{C}(-\text{NH})-\text{NH}_2$. R^a - R^d representam, cada um, independentemente, um grupo alifático, alifático substituído, benzilo, benzilo substituído, aromático ou aromático substituído, preferencialmente um grupo alquilo, benzilo ou arilo. Além disso, os grupos de fórmula geral $-\text{NR}^a\text{R}^d$, considerados em conjunto, podem também formar um grupo heterocíclico não aromático, substituído ou insubstituído. Um grupo heterocíclico não aromático, um grupo benzílico ou um grupo arilo podem também ter como substituinte um grupo alifático ou um grupo alifático substituído. Um grupo alifático substituído pode também ter como substituinte um anel heterocíclico não aromático, um anel heterocíclico não aromático substituído, um grupo benzilo, benzilo substituído, arilo ou arilo substituído. Um grupo alifático substituído, heterocíclico não aromático, arilo substituído ou um grupo benzilo substituído pode ter mais do que um substituinte.

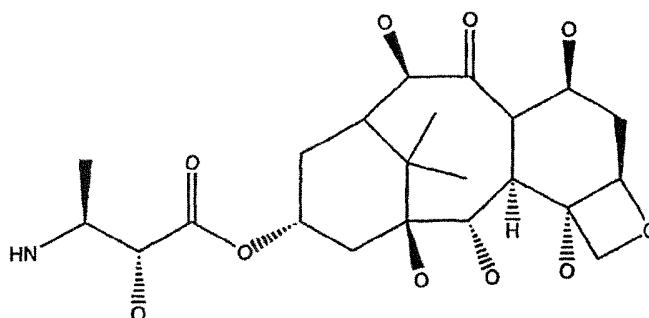
Também estão incluídos na presente invenção os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos aqui descritos. O composto da presente invenção que possui um grupo funcional suficientemente ácido, um grupo funcional suficientemente básico ou ambos e, de acordo com isso pode

reagir com qualquer um de um certo número de bases inorgânicas e ácidos inorgânicos ou orgânicos, para formar um sal. Os ácidos normalmente utilizados para formar sais de adição de ácidos são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido *p*-tolueno-sulfônico, ácido metano-sulfônico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenil-sulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético e similares. Exemplos desses sais incluem os sulfato, piosulfato, bi-sulfato, sulfito, bi-sulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, di-hidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xileno-sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gama-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metano-sulfonato, propano-sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato ou mandelato.

Os sais de adição de bases incluem os derivados de bases inorgânicas, tais como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amônio ou metais alcalinos ou alcalino-terrosos e similares. Essas bases úteis na preparação de sais da presente invenção incluem assim hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio ou carbonato de potássio.

O taxol, também referido como "Paclitaxel", é um fármaco anti-cancro bem conhecido que actua por inibição da formação de microtúbulos. São conhecidos muitos análogos de taxol,

incluindo taxotere, cuja estrutura se mostra na figura 4. O taxotere é também referido como "Docetaxol". Nas figuras 5-25 mostram-se as estruturas de análogos de taxol. Estes compostos têm a estrutura básica do taxano como uma estrutura comum característica e também têm demonstrado que têm a capacidade de reter células nas fases G2-M devido aos microtúbulos estabilizados. Assim, é evidente a partir das figuras 5-25 que uma grande variedade de substituintes pode estar presente na estrutura do taxano sem afectar adversamente a actividade biológica. É também evidente que nenhum, um ou ambos os anéis de ciclo-hexano de um análogo de taxol podem ter uma ligação dupla nas posições indicadas. Com a finalidade de clarificar, mostra-se a seguir a estrutura básica do taxano na fórmula estrutural (VII):

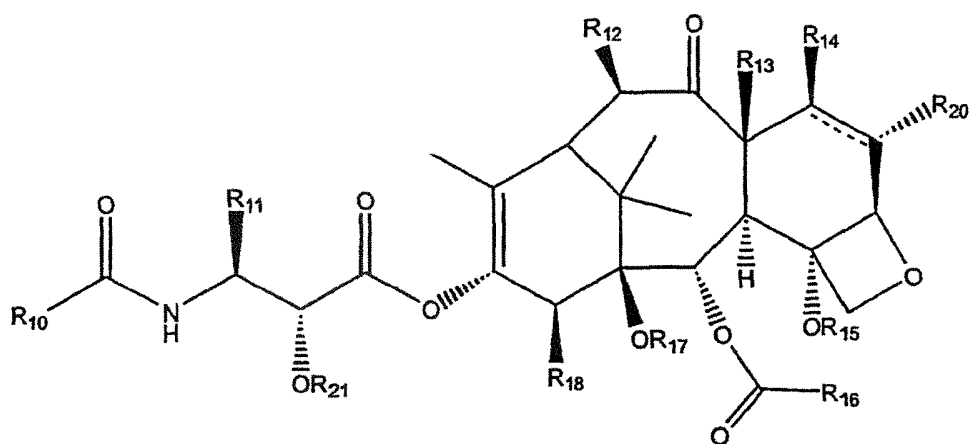


(VII).

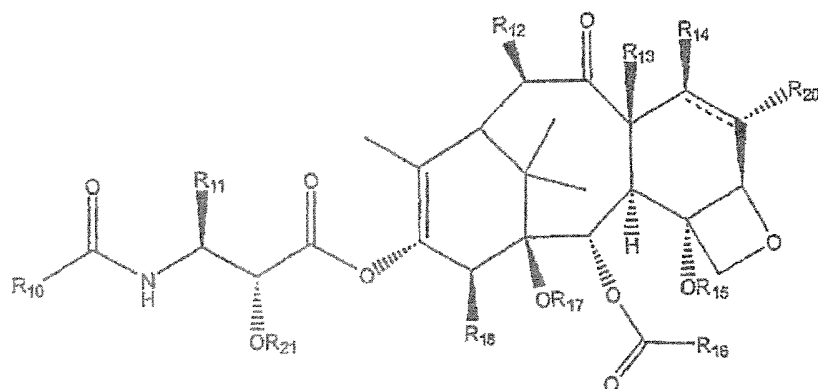
Omitiram-se as ligações duplas dos anéis de ciclo-hexano na estrutura de taxano representadas pela fórmula estrutural (VII). Deve entender-se que a estrutura básica do taxano pode não incluir nenhuma ou pode incluir uma ligação dupla num ou em ambos os anéis de ciclo-hexano, tal como se indica nas figuras 5-25 e nas fórmulas estruturais (VIII) e (IX) que se seguem. Também se omitiu um certo número de átomos da fórmula estrutural (VII) para indicar os sítios em que a normalmente ocorre a variação estrutural entre os análogos de taxol. Por exemplo, a substituição na estrutura de taxano com apenas um

átomo de oxigênio indica que se encontra normalmente nesse sítio um substituinte ligado a um grupo hidroxilo, acilo, alcoxi ou a um átomo de oxigênio. Deve entender-se que esta e outras substituições na estrutura do taxano podem também ser feitas sem a perda da capacidade para melhorar e estabilizar a formação dos microtúbulos. Assim, a expressão "análogo de taxano" define-se aqui como um composto que tem a estrutura básica do taxano e que promove a desagregação dos microtúbulos.

Normalmente, os análogos de taxol aqui utilizados são representados pelas fórmulas estruturais (VIII) ou (IX):



(VIII) .



(IX) .

R₁₀ representa um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, um grupo fenilo, um grupo fenilo substituído, um grupo de fórmula geral -SR₁₉, -NHR₁₉ ou -OR₁₉.

R₁₁ representa um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R₁₂ representa um átomo de -H, um grupo -OH, alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, um grupo alcoxi inferior, alcoxi inferior substituído, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior substituído), -O-CH₂-O-(alquilo inferior) -S-CH₂-O-(alquilo inferior).

R₁₃ representa um átomo de -H, um grupo -CH₃, ou, considerado em conjunto com R₁₄, -CH₂-.

R₁₄ representa um átomo de -H, um grupo -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior substituído, -O-C(O)-(alquilo inferior substituído), -O-CH₂-O-P(O)(OH)₂, -O-CH₂-O-(alquilo inferior), -O-CH₂-S-(alquilo inferior) ou, considerado em conjunto com R₂₀, uma ligação dupla.

R₁₅ representa um átomo de -H, um grupo acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior substituído, alcoximetilo, alquiltiometilo, -OC(O)-O(alquilo inferior), -OC(O)-O(alquilo inferior substituído), -OC(O)-NH(alquilo inferior) ou -OC(O)-NH(alquilo inferior substituído).

R₁₆ representa um grupo fenilo ou fenilo substituído.

R₁₇ representa um átomo de -H, um grupo acilo inferior, acilo inferior substituído, alquilo inferior, alquilo inferior substituído, (alcoxi inferior)metilo ou (alquilo inferior)tiometilo.

R₁₈ representa um átomo de -H, um grupo CH₃ ou, considerado em conjunto com R₁₇ e os átomos de carbono aos quais R₁₇ e R₁₈ estão ligados, um anel heterocíclico não aromático com cinco ou seis átomos no núcleo.

R₁₉ representa um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, um grupo fenilo, um grupo fenilo substituído.

R₂₀ representa um átomo de -H ou um átomo de halogéneo.

R₂₁ representa um átomo de -H, um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, acilo inferior ou acilo inferior substituído.

Preferencialmente, as variáveis nas fórmulas estruturais (VIII) e (IX) definem-se como se segue: R₁₀ representa grupos fenilo, terc-butoxi, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH-C(CH₃)₂ ou para-clorofenilo; R₁₁ representa fenilo, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-furanilo, ciclopropilo ou para-toluilo; R₁₂ representa -H, -OH, CH₃CO- ou -(CH₂)₂-N-morfolino; R₁₃ representa metilo, ou, R₁₃ e R₁₄, considerados em conjunto, representam um grupo -CH₂-;

R₁₄ representa -H, -CH₂SCH₃ ou -CH₂-O-P(O)(OH)₂; R₁₅ representa CH₃CO-;

R₁₆ representa fenilo; R₁₇ -H, ou, R₁₇ e R₁₈, considerados em conjunto, representam -O-CO-O-;

R_{18} representa $-H$; R_{20} representa $-H$ ou $-F$; e R_{21} representa $-H$, $-C(O)-CHBr-(CH_2)_{13}-CH_3$ ou $-C(O)-(CH_2)_{14}-CH_3$; $-C(O)-CH_2-CH(OH)-COOH$, $-C(O)-CH_2-O-C(O)-CH_2CH(NH_2)-CONH_2$, $-C(O)-CH_2-O-CH_2CH_2OCH_3$ ou $-C(O)-O-C(O)-CH_2CH_3$.

Um análogo de taxol pode também estar ligado ou estar pendente de um polímero aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como uma poliacrilamida. Um exemplo de um polímero deste tipo está indicado na figura 26. A expressão "análogo de taxol", tal como utilizado aqui, inclui esses polímeros.

Os compostos descritos são melhoradores da actividade anti-cancro do taxol e dos análogos de taxol. Um composto aumenta a actividade anti-cancro de taxol ou de um análogo de taxol quando a actividade do taxol ou do análogo de taxol é maior quando administrados em combinação com o composto do que quando administrado sozinho. O grau de aumento de actividade depende da quantidade do composto administrado. Os compostos da presente invenção podem por isso ser utilizados em combinação com o taxol ou os análogos de taxol para tratar indivíduos com cancro. Os exemplos incluem cancro do cólon, cancro pancreático, melanoma, cancro renal, sarcoma, cancro da mama, cancro do ovário, cancro do pulmão, cancro do estômago, cancro da bexiga e cancro da cervical.

Um "indivíduo" é um mamífero, preferencialmente um ser humano, mas também pode ser um animal que necessita de um tratamento veterinário, por exemplo, animais de companhia (por exemplo, cães ou gatos), animais de campo (por exemplo, vacas, ovelhas, porcos ou cavalos) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, murganhos ou cobaias (porquinhos da Guiné)).

Para se conseguir uma melhoria da actividade anti-cancro do taxol e dos análogos do taxol, administra-se ao indivíduo de uma quantidade efectiva de um composto da presente invenção e uma quantidade efectiva de taxol ou de análogos de taxol. No que respeita ao taxol a um análogo de taxol, uma "quantidade efectiva" é uma quantidade em que normalmente se atinge os efeitos anti-cancro. No que respeita a um composto da presente invenção, uma "quantidade efectiva" é uma quantidade em que normalmente se atinge um efeito anti-cancro maior quando o composto é co-administrado com taxol ou com um análogo de taxol, comparada com a situação em que o taxol ou um análogo de taxol é administrado isoladamente. O composto e o taxol (ou um análogo de taxol) pode ser co-administrado ao indivíduo como parte da mesma composição farmacêutica ou, alternativamente, como composições farmacêuticas separadas. Quando administradas como composições farmacêuticas separadas, o composto da presente invenção e o taxol (ou o análogo de taxol) podem ser administrados simultaneamente ou em momentos diferentes, desde que se mantenha o aumento do efeito do composto.

A quantidade de composto e de taxol (ou de um análogo de taxol) administrada ao indivíduo dependerá do tipo e da severidade da doença e da condição e das características do indivíduo, tal como a saúde em geral, a idade, o sexo, o peso do corpo e a tolerância aos fármacos. Também depende do grau, severidade e tipo de cancro. Os técnicos da matéria são capazes de determinar as dosagens apropriadas de acordo com estes e outros factores. As dosagens efectivas para o taxol e os análogos de taxol são bem conhecidas e normalmente variam entre cerca de 1 mg/mm² por dia e cerca de 1000 mg/mm² por dia, preferencialmente entre cerca de 10 mg/mm² por dia e cerca de 500 mg/mm² por dia. As quantidades efectivas de um composto da presente invenção variam normalmente entre cerca

de 1 mg/mm² por dia e cerca de 10 gramas/mm² por dia e preferencialmente entre cerca de 10 mg/mm² por dia e cerca de 5 gramas/mm² por dia.

Os compostos descritos são administrados por qualquer via apropriada, incluindo, por exemplo, a via oral por meio de cápsulas, suspensões ou comprimidos ou por administração parentérica. A administração parentérica pode incluir, por exemplo, a administração sistêmica, tal como por meio de injeção intramuscular, intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal. Os compostos podem também ser administrados oralmente (por exemplo, na dieta), topicamente, por inalação (por exemplo, por via intrabrônquica, intranasal, inalação oral ou gotas intranasais) ou rectalmente, consoante o tipo de cancro a ser tratado. A administração oral ou parentérica é o modo preferido de administração. As vias apropriadas de administração de taxol e dos análogos de taxol são bem conhecidas na técnica e incluem a administração parentérica tal como descrito antes para os compostos da presente invenção. As vias de administração apropriadas para o taxol e os seus análogos são bem conhecidas e incluem, *inter alia*, a administração parentérica e oral.

Os compostos descritos podem ser administrados ao indivíduo em conjunto com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico como parte de uma composição farmacêutica para o tratamento de cancro. A formulação do composto a ser administrada variará de acordo com a via de administração seleccionada (por exemplo, solução, emulsão, cápsula). Os veículos farmacêuticos apropriados podem conter ingredientes inertes que não interagem com o composto. Podem utilizar-se técnicas padrão de formulação farmacêutica, tal como as descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Os veículos farmacêuticos

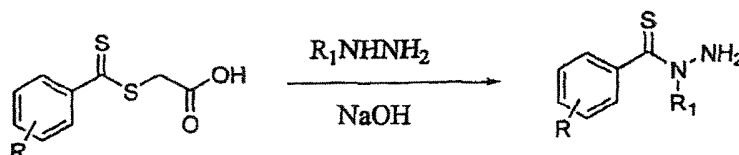
apropriados para administração parentérica incluem, por exemplo, água esterilizada, solução salina fisiológica, solução salina bacteriostática (solução salina contendo cerca de 0,9 % mg/mL de álcool de benzilo), solução salina tamponada com fosfato, solução de Hank, lactato de Ringer e similares. Os processos para a encapsulação das composições (tal como no revestimento de gelatina dura ou de ciclodextrano) são conhecidos na técnica (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). As formulações apropriadas para o taxol e os análogos do taxol são bem conhecidas na técnica.

Os compostos descritos podem ser preparados de acordo com os processos descritos nos exemplos 1-12 e também de acordo com os processos descritos no pedido de patente de invenção norte-americana co-pendente intitulado SÍNTESES DE MELHORADORES DE TAXOL, no pedido provisional de patente de invenção norte-americana nº 60/304.318, registrada em 10 de Julho de 2001. Todos os ensinamentos deste pedido de patente de invenção são incorporados aqui como referência.

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos que se seguem, que não pretendem, de nenhum modo, ser limitativos.

EXEMPLIFICAÇÃO

Exemplo 1

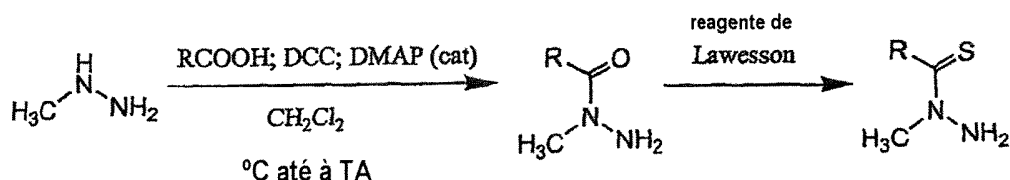


Preparação de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico: a N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico foi preparada com um rendimento de 88 % por meio de uma ligeira modificação da técnica anterior (Acta Chem. Scand. 1961, 1087-1096); RMN do ^1H (CDCl_3) [δ] 3,3 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H); ESMS calcd ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$): 166,1; encontrado: 167,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 2

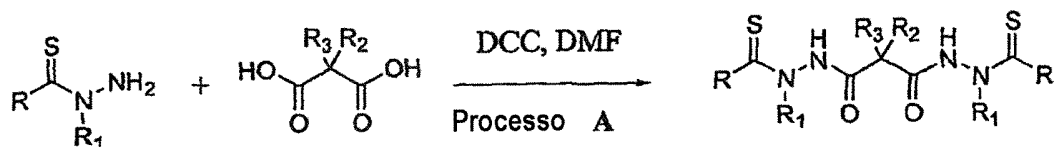
Preparação de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico: Adicionou-se bromobenzeno (1,6 g, 10 mmole) no seio de 25 mL de uma solução de THF anidro contendo pós de magnésio (0,3 g, 12,5 mmole) e fez-se o refluxo durante 2 h. Depois de se arrefecer, adicionou-se a solução reaccional clara a bi-sulfureto de carbono (1 mL, 16,8 mmole) a 0 °C e agitou-se durante 30 min à ta. Adicionou-se então a mistura resultante a metil-hidrazina (1,6 mL, 30 mmole) a 0 °C e agitou-se durante mais 2 horas. Adicionou-se água a esta solução (15 mL) e extraiu-se no seio de EtOAc (30 ml x 3). Concentrou-se a solução orgânica para um volume mínimo e submeteu-se a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: acetato de etilo : hexanos a 1:3-1:1) para se obter a N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico (0,72 g, rendimento total: 48%), RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,3 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H); EMIE calcd ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$): 166,1; encontrado: 167,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 3



Preparação de N-metil-hidrazina do ácido 2,5-dimetoxi-tiobenzoico: Adicionou-se DCC (4,5 g, 21,8 mmole), numa só porção, a uma solução de ácido 2,5-dimetoxibenzoico (3,6 g, 20 mole), metil-hidrazina (1,2 mL, 23 mmole) e DMAP (30 mg, cat.) no seio de CH₂Cl₂ (60 ml) arrefecida num banho de gelo. Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura para -20 °C durante 1 h e filtrou-se. Evaporou-se a solução de CH₂Cl₂ e secou-se o resíduo em vácuo. Dissolveu-se o produto impuro resultante no seio de tolueno (50 mL). A esta solução asicionou-se reagente de Lawesson (5,8 g, 14 mmole). Fez-se o refluxo da mistura durante 40 min, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e submeteu-se directamente a cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: acetato de etilo no seio de hexanos a 25 % a 35 %) para se obter N-metil-hidrazina do ácido 2,5-dimetoxitiobenzoico (3,7 g, rendimento: 82 %) sob a forma de um sólido branco. RMN do ¹H (CDCl₃) δ 6,88-6,80 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

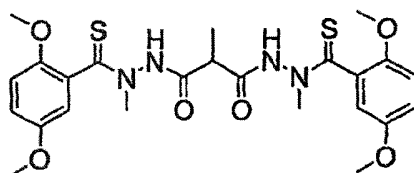
Exemplo 4



Preparação de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoil)-hidrazida]: A uma solução agitada de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico (0,166 g, 10 mmole), HOBt.H₂O (0,15 g, 11 mmole) e ácido malónico (0,052 g, 5 mmole) no seio de DMF (2 mL) adicionou-se DCC (0,22 g, 10,7 mmole) a 0° C. Agitou-se a suspensão resultante a 0 °C durante 1 h e à temperatura ambiente durante 3 h. Filtrou-se o material precipitado e lavou-se com EtOAc (3 x 15 mL). Lavou-se, sucessivamente, o

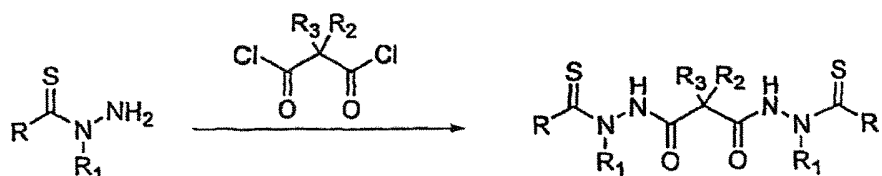
combinado de filtrados e as águas de lavagem com H₂O (2 x 20 mL), ácido cítrico a 5 % (20 mL), H₂O (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) e salmoura (20 mL). Depois de se secar sobre Na₂SO₄, elimina-se o dissolvente a pressão reduzida para se obter o produto impuro sob a forma de um sólido amarelo, que se lavou com EtOAc quente. Obteve-se 0,16 g (rendimento de 80 %) de produto puro sob a forma de um pó amarelo. R_f 0,3 (Hexano/EtOAc 1:1 v/v); RMN do ¹H (CDCl₃) δ 3,1-3,8 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 7,1-7,45 (m, 10 H), 9,5-10,5 (m, 1H) ppm; EMIE calcd (C₁₉H₂₀N₄O₂S₂): 400,1; encontrado: 399,1 (M-H)⁺.

Preparação de N-(2-metilmelonil-bis{N'-metil-N'-[(2,5-dimetoxi)tiobenzil]hidrazida}):



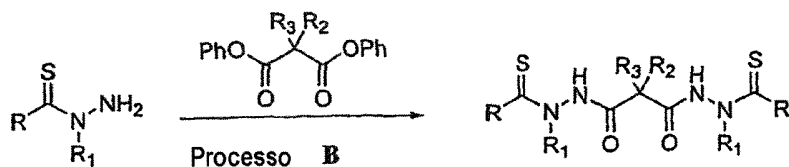
Adicionou-se DCC (4 g, 19 mmole) a uma solução de N-metil-hidrazida do ácido 2,5-dimetoxibenzoico (3,7 g, 16,4 mmole) e ácido 2-metilmalónico (2 g, 17 mmole) no seio de DMF (20 ml) com agitação a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 h à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura para -20 °C durante 1 h e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com EtOAc (300 mL), lavou-se com água (50 mL x 3), secou-se com Na₂SO₄. Concentrou-se a solução de EtOAc para um volume mínimo e submeteu-se a uma cromatografia em gel de sílica (eluente: acetato de etilo: hexanos a 1:4 a 2:1,) para se obter o composto do título (3,5 g, 80 %) sob a forma de um pó amarelo. RMN do ¹H (CDCl₃) δ 10,12-9,14 (2H), 7,12-6,81 (m, 6H), 4,01-3,78 (m, 6H), 3,75-3,22 (m, 6H), 2,82-2,62 (m, 1H), 1,12-0,11 (m, 3H); EMIE calcd (C₂₄H₃₀N₄O₆S₂): 534,16; encontrado: 535,1 (M+H).

Exemplo 5



Preparação de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoil)-hidrazida]: A uma solução agitada de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico (10 g) a 0 °C, adicionou-se, sequencialmente, trietilamina (8,5 mL) e dicloreto de malonilo (3,05 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 10 min, lavou-se com água (3 x 50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se. A purificação por recristalização no seio de dicloreto de metileno (35 mL) originou o produto sob a forma de cristais amarelos claros (9,0 g, 75 %) que era idêntico ao produto obtido no exemplo 6.

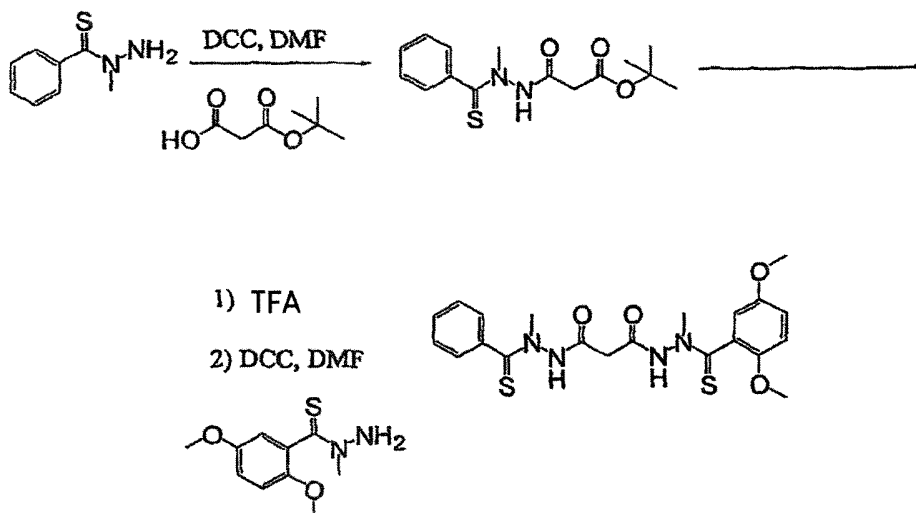
Exemplo 6



Preparação de N-malonil-bis[N'-metil-N'-(tiobenzoil)-hidrazida]: Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 72 h, uma solução agitada de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico (1,66 g, 10 mmole) e malonato de difenilo (1,30 g, 5,08 mmole) no seio de THF anidro (100 mL). Eliminaram-se então os componentes voláteis a pressão reduzida. Purificou-se o produto impuro por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando uma mistura de hexano e EtOAc como eluente (gradienet de 4:1 v/v a 1:1 v/v). Obteve-se 1,07 g (rendimento de 51 %) do produto N-malonil-bis[N'-metil-N'-

(tiobenzoil)hidrazida] puro, sob a forma de um pó amarelo. A propriedade física era idêntica à obtida no exemplo 5.

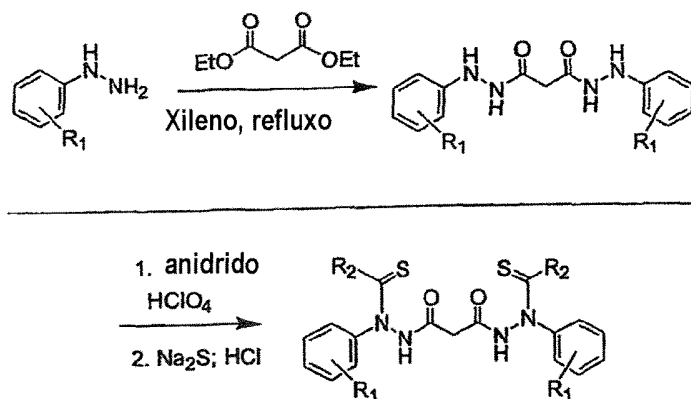
Exemplo 7



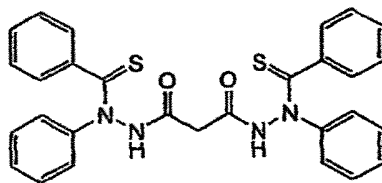
Agitou-se a 0 °C durante 3 h e depois à temperatura ambiente durante 3 h uma mistura de N-metil-hidrazida do ácido tiobenzoico (1,0 g, 6 mmole), malonato de mono-terc-butilo (1,0 mL, 6 mmole), HOBT, H₂O (0,98 g, 7,2 mmole), e DCC (1,34 g, 6,5 mmole) no seio de DMF (5 mL). Filtrou-se o material precipitado e lavou-se com EtOAc (3 x 20 mL). Lavou-se o filtrado combinado e as águas de lavagem, sucessivamente, com H₂O (2 x 20 mL), ácido cítrico a 5 % (20 mL), H₂O (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) e salmoura (20 mL). Depois de se secar sobre Na₂SO₄, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida para se obter o produto impuro sob a forma de um sólido, que se lavou com Et₂O. Obteve-se 0,94 g (rendimento de 51 %) do produto éster terc-butílico do ácido N'-metil-N'-tiobenzil-hidrazinocarbonil)-acético sob a forma de um pó amarelo. RMN do ¹H (CDCl₃) δ 1,6-1,7 (ds, 9H), 3,1-4,1 (m, 5 H), 7,3-7,7 (m, 5H), 9,7-10,3 (ds, 1H) ppm; EMIE calcd (C₁₅H₂₀N₂O₃S): 308; encontrado: 307 (M-H)⁺.

Agitou-se a 10 °C - 15 °C durante 12 h uma solução de éster *tert*-butílico do ácido N'-metil-N'-tiobenzil-hidrazinocarbonil)-acético (0,19 g, 0,6 mmole) e ATF (0,12 mL, 1,6 mmole) no seio de DCM anidra (10 mL) (a reacção foi seguida por meio de CCF). Eliminaram-se os componentes voláteis a pressão reduzida (temperatura do banho abaixo de 5 °C). Depois de se ter secado em vácuo, adicionou-se DMF (3 mL), seguida da adição de DCC (0,13 g, 0,6 mmole), HOBT.H₂O (93 mg, 0,7 mmole) e N-metil-hidrazida do ácido tio-2,5-dimetoxibenzoico (0,13 g, 0,57 mmole). Agitou-se a solução resultante a 0 °C durante meia hora e depois à temperatura ambiente durante 3 h. Filtrou-se o material precipitado e lavou-se com EtOAc (3 x 10 mL). Lavou-se o filtrado combinado e as águas de lavagem, sucessivamente, com H₂O (2 x 20 mL), ácido cítrico a 5 % (20 mL), H₂O (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) e salmoura (20 mL). Depois de se secar sobre Na₂SO₄, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida para se obter o produto impuro sob a forma de um óleo, que se purificou por CGS SGC (hexano/EA 4:1 até EtOAc/Hexano a 2:1). Obteve-se 0,14 g (rendimento de 53 %) do produto puro sob a forma de um pó amarelo. RMN do ¹H (CDCl₃) δ 3,1-3,9 (m, 18H), 6,7-7,4 (m, 9H) ppm; EMIE calcd (C₂₁H₂₄N₄O₄S₂): 460,1; encontrado: 461,1 (M+H)⁺.

Exemplo 8

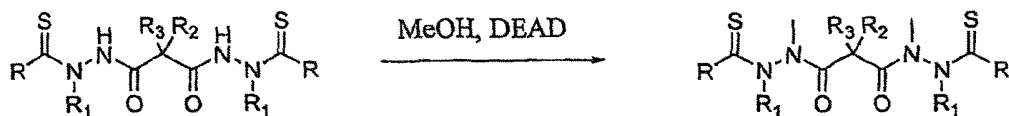


Preparação de N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida]



Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante a noite, uma mistura de fenil-hidrazina (30 mL) e malonato de etilo (150 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente. Recolheram-se os precipitados por meio de filtração e lavaram-se com etanol para se obter N-malonil-bis(N'-fenil-hidrazida) sob a forma de um sólido branco (14 g). Fez-se uma suspensão da hidrazida (3,4 g) no seio de anidrido benzóico (50 g) com aquecimento. Adicionou-se-lhe, gota a gota, ácido perclórico (a 57 % em água, 3 mL). A mistura reaccional transformou-se numa solução inicialmente clara e depois rapidamente solidificou. Depois de se deixar em repouso à temperatura ambiente durante 1 h, adicionou-se éter (50 mL). Filtrou-se a mistura resultante e lavou-se com éter (2 x 100 mL) para se obter os sais de perclorato sob a forma de um sólido branco (5,7 g). Recolheram-se os sais no seio de acetona e adicionou-se a mistura durante 5 min a Na_2S (0,6 M em água, 90 mL), agitou-se à temperatura ambiente. Passados 30 min, acidificou-se a mistura reaccional com HCl (c) para se obter uma mistura amarela. Recolheu-se o sólido por via de filtração e lavou-se com água (20 mL) e éter (2 x 25 mL) para se obter a N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida] sob a forma de um sólido branco solid (3,6 g). RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,2 (m, 20H); 3,5 (s largo, 2H), EM calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 524,13: Encontrado: 525,1 (M+H).

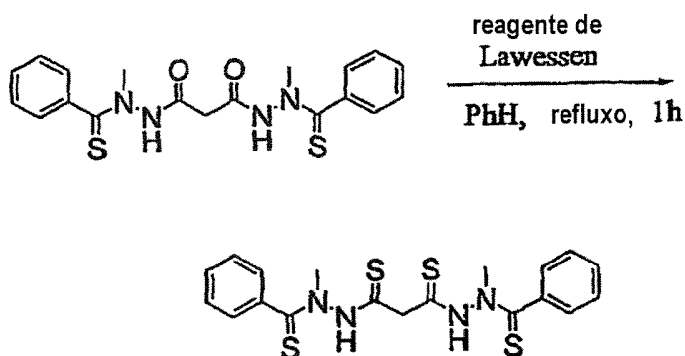
Exemplo 9



Preparação de N-malonil-bis[N'-metil-N'-fenil-N'-(tiobenzoil)-hidrazida]

A uma solução de N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tiobenzoil)hidrazida] (180 mg, 0,34 mmole), MeOH (22 μ L) e trifenilfosfina (200 mg, 0,64 mmole) no seio de THF anidro (10 mL), adicionou-se, gota a gota, uma solução de DEAD (0,12 mL) no seio de THF (3 mL). Agitou-se a solução cor de laranja resultante à temperatura ambiente durante 12 h. Depois da eliminação dos componentes voláteis, purificou-se o produto impuro por CGS (Hexano/EtOAc 3:1) para se obter 98 mg (rendimento de 52 %) do composto do título, sob a forma de um xarope. RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,3-4,5 (m, 8H), 7,1-7,8 (m, 20 H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 552; encontrado: 551 (M-H) $^+$.

Exemplo 10

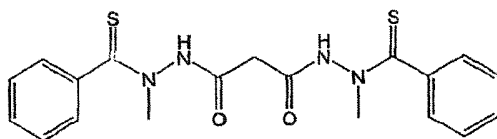


Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 1 h, uma mistura agitada do material inicial de N-malonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidrazida] (0,1 g, 0,25 mmole) e reagente de Lawesson (0,15 g, 0,37 mmole) no seio de benzeno anidro (20 mL). Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente,

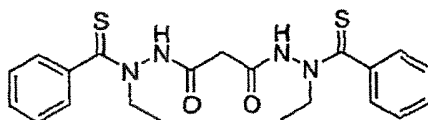
filtrou-se a mistura através de uma camada de gel de sílica, lavou-se com THF (2 x 15 mL). Combinou-se o filtrado com as águas de lavagem e concentrou-se a pressão reduzida. Fez-se passar por uma coluna de cromatografia em gel de sílica (hexano a 4:1 hexano/EtOAc a 2:1 hexano/EtOAc) obtendo-se N-bistiomalonil-bis[N'-fenil-N'-(tioacetil)hidrazida] sob a forma de um xarope claro (16 mg, 15 %). RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,80-3,95 (m, 8H), 7,02-7,30 (9m, 10 H), EMIE calcd ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_4$): 432,06; encontrado: 433,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 11

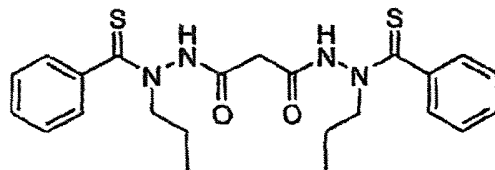
Os compostos que se mostram a seguir foram preparados pelos processos descritos antes. Dão-se os dados analíticos para estes compostos.



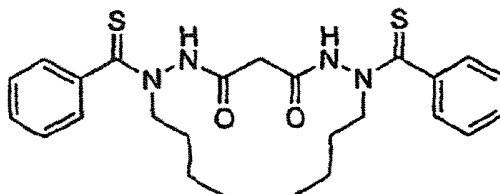
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,1-3,8 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 7,1-7,45 (m, 10 H), 9,5-10,5 (m, 1H) ppm; EMIE (espectrometria de massa com ionização por electropulverização) calcd ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 400,1; encontrado: 399,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$,



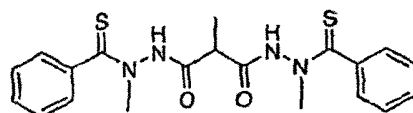
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 1,0-1,35 (m, 6H), 3,0-4,3 (m, 6H), 7,05-7,40 (m, 10H), 9,1-10,1 (m, 2H); EMIE calcd ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 428,8; encontrado: 427 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$. Anal Calc Para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (428,13) C, 58,85; H, 5,64; N, 13,07; S, 14,96, Encontrado: C, 58,73; H, 5,62; N, 12,97; S, 14,96.



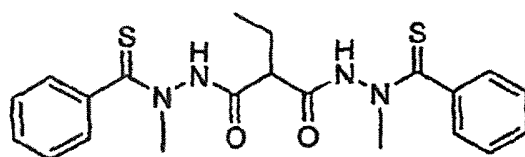
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,7-1,0 (m, 6H), 1,4-1,9 (m, 4H), 3,1-4,2 (m, 6H), 7,1-7,4 (m, 10H), 8,9-10,2 (m, 2H) ppm; EMIE ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 456,1; encontrado: 455,1 (M-H) $^+$.



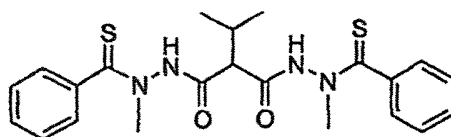
pf 141-143 ° C; RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,6-1,05 (m, 6H), 1,1-1,9 (m, 8H), 3,0-4,2 (m, 6H), 7,0-7,35 (m, 10H), 8,9-11 (m, 2H), EMIE ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 484,2; encontrado: 483,1 (M-H) $^+$. Anal Calc Para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (484,2) C, 61,95; H, 6,65; N, 11,56; S, 13,23, Encontrado: C, 61,98; H, 6,52; N, 11,26; S, 13,16.



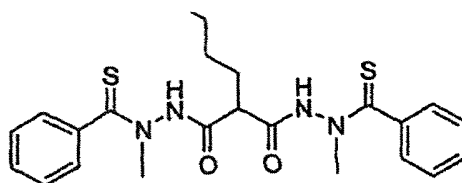
RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ 0,4-0,9 (dd, 3H, $J=7$), 2,7 (q, 1H), 3,1-3,6 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10H), 10,9 (largo, 2H) ppm; EMIE ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 414; encontrado: 413 (M-H) $^+$.



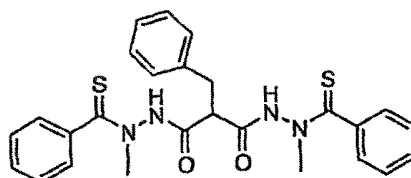
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,5 (t, 3H, $J=7$), 1,1-1,6 (m, 2H), 2,7 (t, 1H, $J=7$), 3,1-3,3 (m, 6H), 7,0-7,3 (m, 10H), 10,25 (s, 2H) ppm; EM ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 428,1; encontrado: 427,1 (M-H) $^+$.



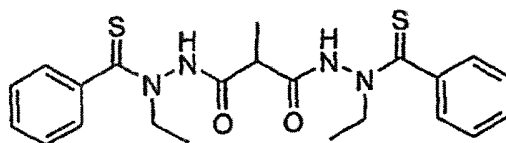
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,5 (d, 6H, $J=7$), 0,9-1,2 (m, 1H), 3,0-4,1 (m, 7H), 7,1-7,4 (m, 10H), 10,3 (s, 2H) ppm; EMIE ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 442,1; encontrado: 441,1 (M-H) $^+$.



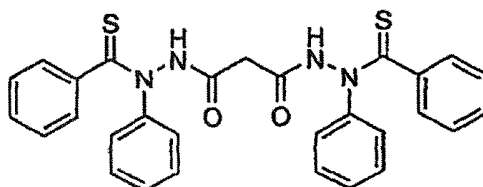
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,4-1,3 (m, 5H), 1,5-1,8 (m, 2H), 3,0-3,7 (m, 6H), 7,1-7,5 (m, 10H), 11 (s, 2H) ppm; EMIE ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 456,1; encontrado: 455,1 (M-H) $^+$.



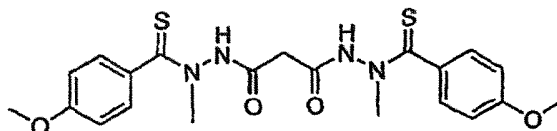
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 2,1 (d, 2H, $J=7$), 2,9 (t, 1H, $J=7$), 3,1-3,5 (m, 6H), 6,8-7,4 (m, 15 H), 11 (s, 2H) ppm; EMIE ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 490,1; encontrado: 489,1 (M-H) $^+$.



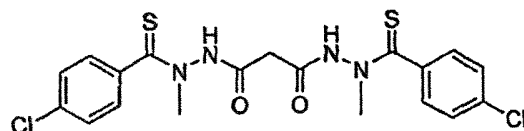
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,4 (d, 3H, $J=7$), 1,0-1,4 (m, 6H), 2,75 (q, 1H), 3,0-4,3 (m, 4H), 7,1-7,4 (m, 10H), 10,6 (s, 2H); EMIE Calc Para ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 442,1; encontrado: 441,1 (M-H^+); Anal Calc Para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (442,15) C, 59,70; H, 5,92; N, 12,66; S, 14,49, Encontrado: C, 59,64; H, 5,92; N, 12,59; S, 14,47.



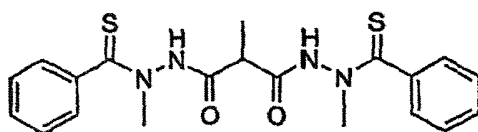
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,20 (largo, 2H), 7,1-7,6 (m, 20 H), 11,5 (s, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 524,1; encontrado: 523,1 (M-H^+).



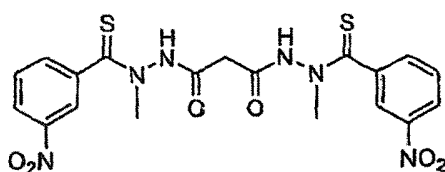
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,0-4,3 (m, 14H), 6,6-7,5 (m, 8H), 10,4 (s, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 460,2; encontrado: 461,2 (M+H^+).



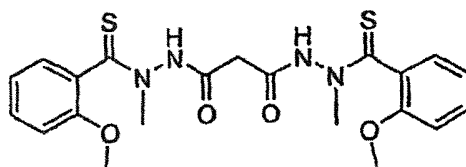
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 2,65-3,60 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 8H), 11,1 (br, 2H); EMIE calcd ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 468,0; encontrado: 467,9 (M-H^+).



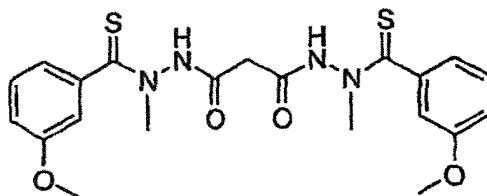
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 0,4 (d, 3H, $J=7$), 2,7 (q, 1H, $J=7$), 3,0-3,8 (m, 6H), 7,2-8,2 (m, 8H), 10,5-10,7 (EM, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 482,0; encontrado: 481,0 (M-H) $^+$.



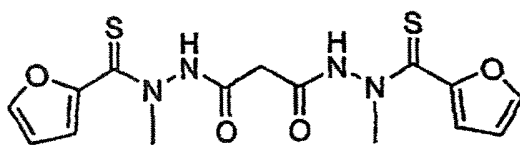
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 2,9-3,8 (m, 6H), 7,3-7,7 (m, 4H), 8,0-8,3 (m, 4H), 10,9 (s, 2H); EMIE calcd ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$): 490,0; encontrado: 489,0 (M-H) $^+$.



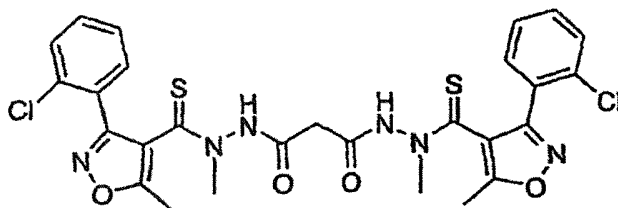
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,1-3,9 (m, 14H), 6,7-7,8 (m, 8H), 9,0-10 (m, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$): 460,1; encontrado: 459,1 (M-H) $^+$.



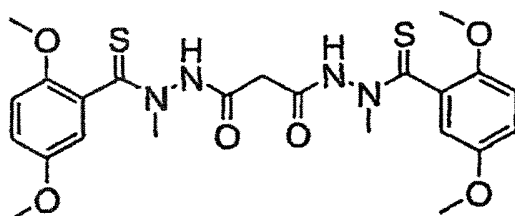
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,0-3,9 (m, 14H), 6,7-7,3 (m, 8H), 9,0-10 (m, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$): 460,1; encontrado: 459,1 (M-H) $^+$.



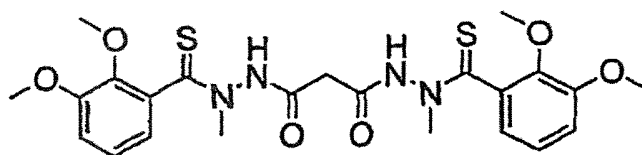
RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 3,5 (s, 2H), 6,45 (d, 2H, $J=5$), 6,9 (d, 2H, $J=5$), 7,2-7,6 (m, 12H), 10,6 (s, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$): 504,1; encontrado: 503,1 (M-H) $^+$.



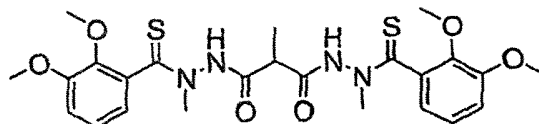
RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ 2,60 (s, 6H), 3,05 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 7,15-7,50 (m, 8H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$): 630,1; encontrado: 629,1 (M-H) $^+$.



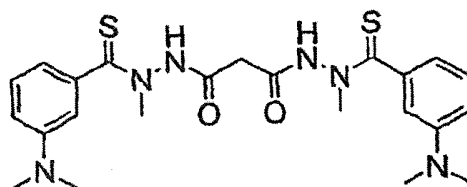
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,06-8,82 (2H), 7,16-6,81 (m, 6H), 4,01-3,81 (m, 6H), 3,78-3,11 (m, 6H), 2,81-2,58 (m, 2H): EMIE calcd ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 520,15; encontrado: 521 (M+H).



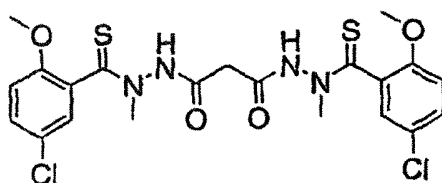
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,38-9,01 (2H), 7,12-6,82 (m, 6H), 3,92-3,78 (m, 12H), 3,75-3,06 (m, 6H), 2,61-2,51 (m, 2H); EMIE cacld ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 520,15; encontrado: 521 (M+H).



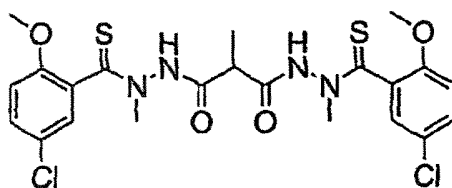
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,45-8,63 (2H), 7,18-6,81 (m, 6H), 4,01-3,80 (m, 6H), 3,78-3,24 (m, 6H), 2,62-2,50 (m, 1H), 1,74-0,11 (m, 3H); EMIE cacld ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 534,16; encontrado: 535 (M+H).



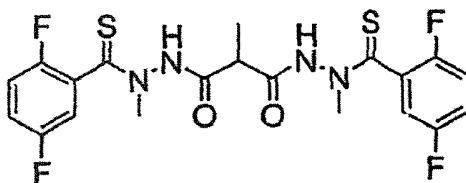
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,19-8,61 (2H), 7,26-6,52 (m, 6H), 3,81-3,08 (m, 8H), 3,01-2,88 (m, 12H); EMIE cacld ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$): 486,19; encontrado: 487 (M+H).



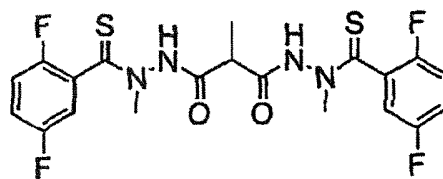
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,92-8,80 (2H), 7,41-6,72 (m, 6H), 4,01-3,81 (m, 6H), 3,80-3,15 (m, 6H), 2,76-2,42 (m, 2H); EMIE cacld ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$): 528,05; encontrado: 529 (M+H).



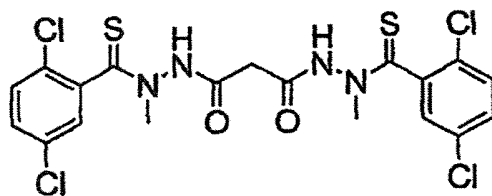
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,21-9,02 (2H), 7,60-6,81 (m, 6H), 4,14-3,88 (m, 6H), 3,87-3,18 (m, 6H), 2,84-2,65 (m, 1H), 1,10-0,16 (m, 3H); EMIE calcld ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$): 542,06; encontrado: 543 (M+H).



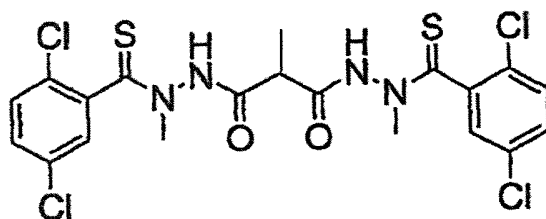
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,02-9,20 (2H), 7,63-7,01 (m, 6H), 4,21-3,22 (m, 6H), 1,88-1,36 (m, 2H); EMIE calcld ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 472,07; encontrado: 473 (M+H).



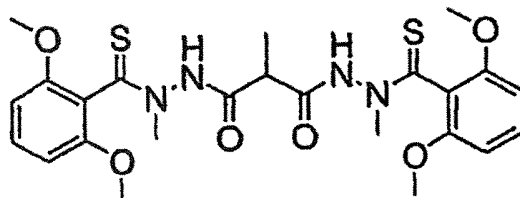
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,93-7,61 (2H), 7,40-6,92 (m, 6H), 3,98-3,41 (m, 6H), 2,19-0,93 (m, 4H); EMIE calcld ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 486,08; encontrado: 487 (M+H).



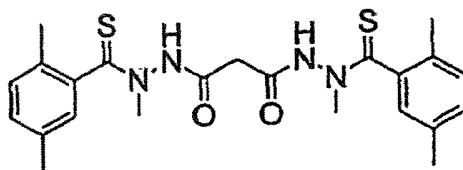
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,12-9,21 (2H), 7,67-7,23 (m, 6H), 3,94-3,22 (m, 6H), 2,01-1,21 (m, 2H); EMIE calcld ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 535,95; encontrado: 537(M+H).



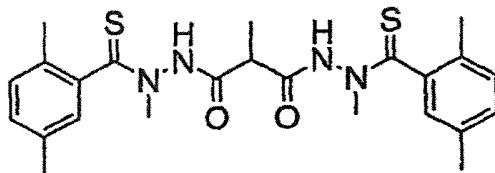
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,78-7,23 (2H), 4,56-3,10 (m, 6H), 2,34-1,12 (m, 4H); EMIE calcld ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 549,96; encontrado: 551 (M+H).



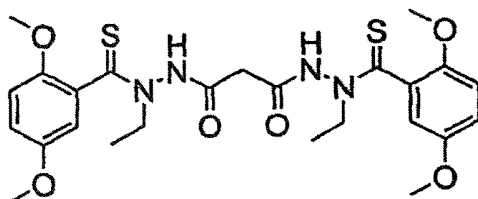
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,92-9,01 (2H), 7,38-7,15 (m, 3H), 6,66-6,51 (m, 3H), 3,98-3,75 (m, 12H), 3,72-3,21 (m, 6H), 2,01-0,42 (m, 4H); EMIE calcld ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 534,16; encontrado: 535 (M+H).



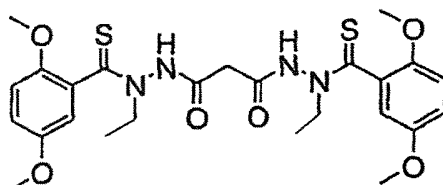
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,51-9,82 (2H), 7,42-6,80 (m, 6H), 3,92-3,04 (m, 6H), 2,60-1,21 (m, 14H); EMIE calculado ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 456,17; encontrado: 457(M+H).



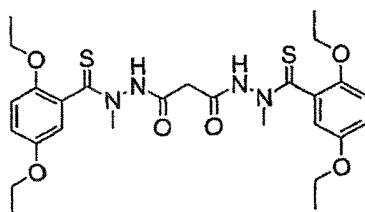
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,51-8,82 (2H), 7,11-6,89 (m, 6H), 3,81-3,02 (m, 6H), 2,40-1,02 (m, 16H); EMIE calculado ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 470,18; encontrado: 471(M+H).



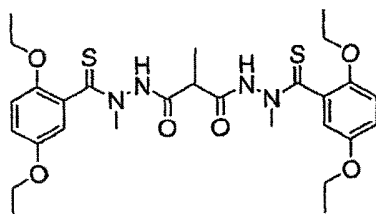
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,86-8,42 (2H), 7,01-6,6 (m, 6H), 4,18-3,51 (m, 16H), 3,22-2,26 (2H), 1,40-1,04 (m, 6H); EMIE calculado ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 548,18; encontrado: 547 (M-H).



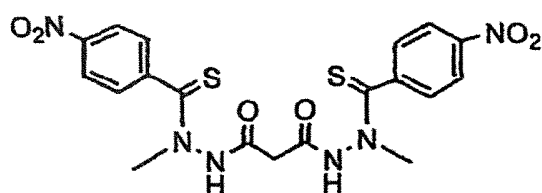
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,99-8,41 (2H), 7,01-6,68 (m, 6H), 4,18-3,56 (m, 16H), 1,40-0,02 (m, 10H); EMIE calculado ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 562,19; encontrado: 561(M-H).



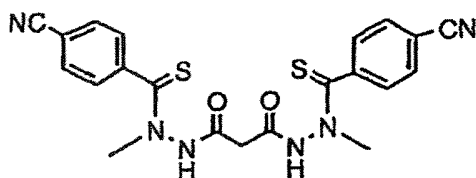
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,12-8,82 (2H), 7,03-6,62 (m, 6H), 4,21-3,87 (m, 8H), 3,84-3,01 (m, 6H), 2,71-2,42 (m, 2H), 1,56-1,21 (m, 12H); EMIE calcld ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 576,21; encontrado: 577 (M+H).



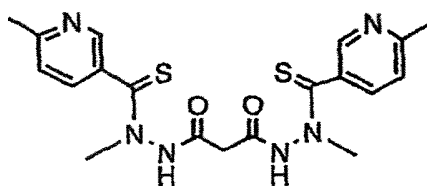
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,81-8,79 (2H), 7,01-6,64 (m, 6H), 4,21-3,81 (m, 8H), 3,80-3,22 (m, 6H), 1,54-1,20 (m, 13H), 1,01-0,16 (m, 3H); EMIE calcld ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 590,22; encontrado: 591 (M+H).



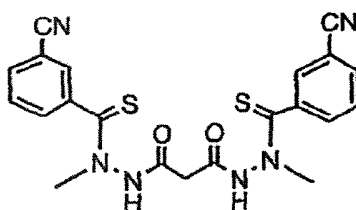
RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (d, $J=8,1$ Hz, 4H), 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 4H), 3,7-3,3 (m, 8H); EMIE calcld para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: 490,1; Encontrado: 489,0 (M-H).



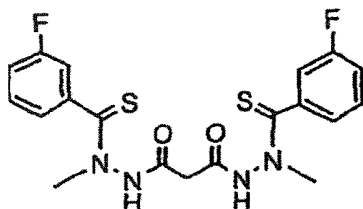
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,25 (m, 2H), 7,7-7,4 (m, 8H), 3,7 (m, 2H), 3,35 (m, 6H); EMIE calcld para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 450,1; Encontrado: 449,0 (M-H).



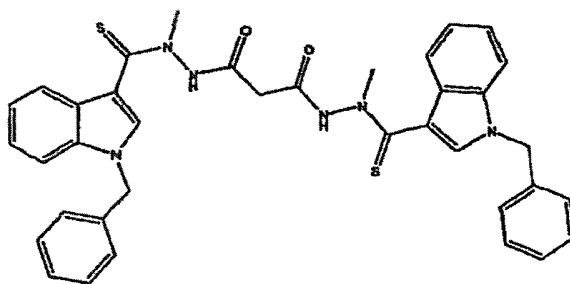
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 8,2 (s, 2H), 7,7-7,5 (m, 4H), 3,7-3,4 (m, 8H), 2,9-2,8 (m, 6H); EMIE calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 430,1; Encontrado: 431,1 (M+H).



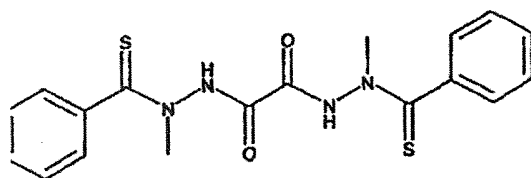
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,0-9,2 (m, 2H), 7,9-7,45 (m, 8H), 4,0-3,4 (m, 8H); EMIE calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 450,1; Encontrado: 451,0 (M+H).



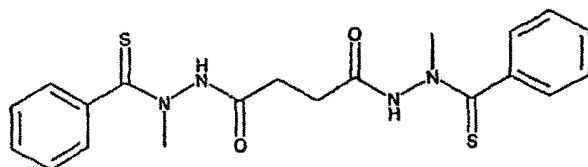
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 10,1-9,4 (2H), 7,5-7,2 (m, 8H), 3,9-3,3 (m, 8H); EMIE calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 436,1; Encontrado: 437,1 (M+H).



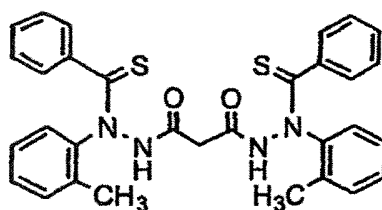
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 3,3 (s, 2H), 3,6 (s, 6H), 5,25 (s, 4H), 7,05-7,3 (m, 16H), 7,6 (s, 2H), 7,9 (d, 2H, $J=6$), 10,56 (s, 2H) ppm; EMIE calcd ($\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$): 658,2; encontrado: 659,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



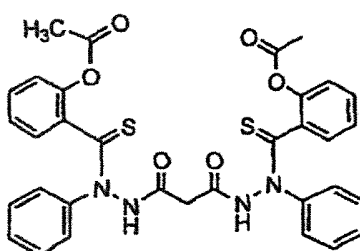
RMN do ^1H (DMSO) δ 11,98 (2H), 7,44-7,12 (m, 10H), 3,69-3,14 (s, 6H), EMIE calcd ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 386,09; encontrado: 387,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



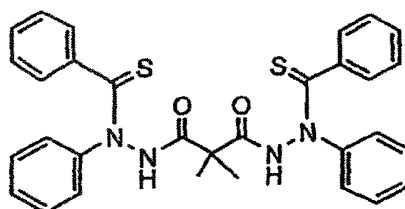
RMN do ^1H (CDCl_3) δ 9,48-8,55 (2H), 7,56-7,20 (m, 10H), 3,80-3,31 (m, 6H), 2,88-2,22 (m, 4H), EMIE calcd ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 414,12; encontrado: 415,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,2 (m, 18H); 3,5 (s largo, 2H); 2,4 (s largo, 6H), EM calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 552,2: Encontrado: 553,2 (M+H).

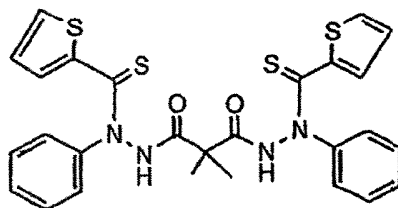


RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,5 (s largo, 18H), 3,4 (s largo, 2H), 2,45 (s, 6H), EMIE calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: 640,1; Encontrado 641,1 (M+H).

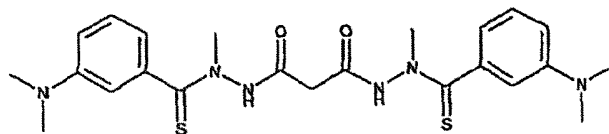


RMN do ^1H (CDCl_3) δ 7,45-7,15 (m, 20 H), 1,6 (s largo, 6H),

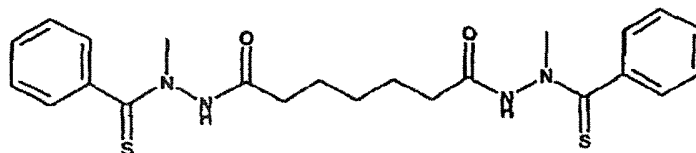
EMIE calculado para $C_{31}H_{28}N_4O_2S_2$: 552,2; Encontrado: 553,2 (M+H).



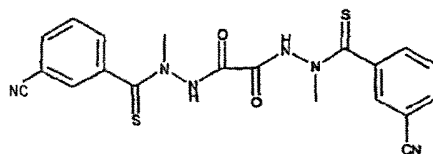
RMN do 1H (DMSO- d_6): δ 11,3 (s, 2H), 7,75 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,5-7,4 (m, 12 H); 6,9 (m, 2H); EMIE calculado para $C_{27}H_{24}N_4O_2S_4$: 564,1; Encontrado: 565,2 (M+H).



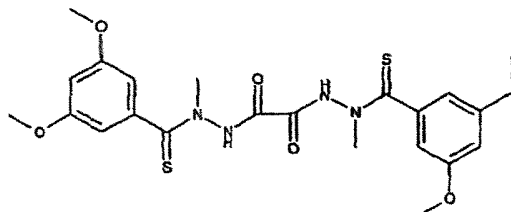
RMN do 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,18-8,60 (m, 2H), 7,26-6,46 (m, 8H), 3,80-3,02 (m, 6H), 3,00-2,80 (m, 12H), 1,78-1,56 (m, 2H), EMIE calculado ($C_{23}H_{30}N_4O_2S_2$): 486,19; encontrado: 487 (M+H).



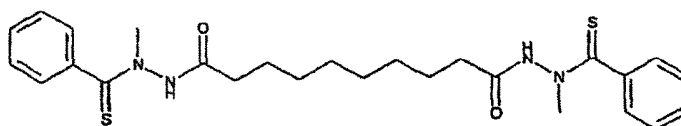
RMN do 1H (300 MHz, DMSO): δ 10,90-10,81 (m, 2H), 7,50-7,21 (m, 10H), 3,78-3,36 (m, 6H), 2,64-0,50 (m, 10H), EMIE calculado ($C_{20}H_{28}N_4O_2S_2$): 456,17; encontrado: 457 (M+H).



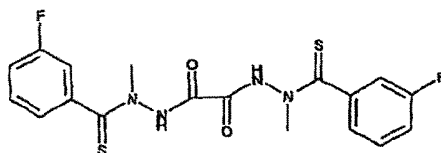
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,00-9,71 (m, 2H), 7,72-7,21 (m, 8H), 3,80-3,26 (m, 6H), EMIE calcld ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$): 436,08; encontrado: 437 (M+H).



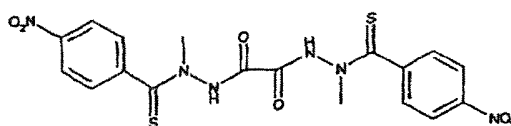
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,60-9,41 (m, 2H), 7,15-6,23 (m, 6H), 3,89-3,28 (m, 6H), 3,76 (s, 12H), EMIE calcld ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 506,13; encontrado: 507 (M+H).



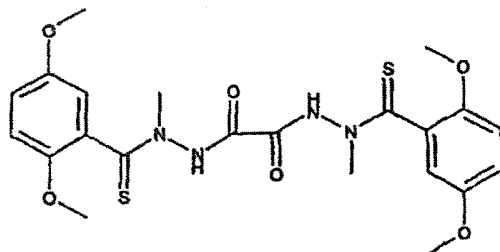
RMN do ^1H (300 MHz, DMSO): δ 7,40-7,12 (m, 10H), 3,70-2,80 (m, 6H), 1,84-0,72 (m, 16H), EMIE calcld ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 498,21; encontrado: 499 (M+H).



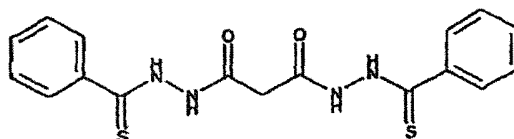
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,42-9,53 (m, 2H), 7,55-6,87 (m, 8H), 3,99-3,28 (m, 6H), EMIE calcld ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{F}_2\text{O}_2\text{S}_2$): 422,07; encontrado: 423 (M+H).



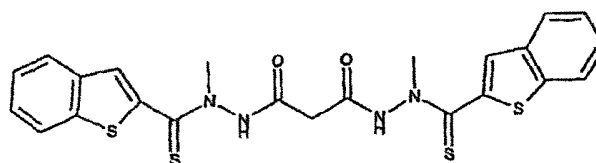
RMN do ^1H (300 MHz, DMSO): δ 12,08 (largo, 2H), 8,27-7,24 (m, 8H), 3,70-3,15 (m, 6H), EMIE cacld ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$): 476,06; encontrado: 477 (M+H).



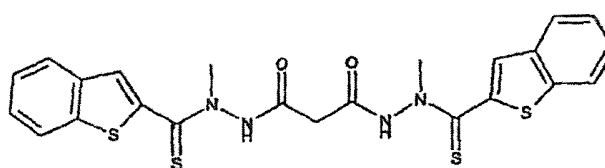
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,12-9,83 (m, 2H), 7,15-6,63 (m, 6H), 3,99-2,91 (m, 6H), EMIE cacld ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 506,13; encontrado: 507 (M+H).



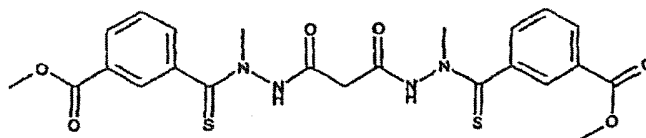
RMN do ^1H (300 MHz, DMSO): δ 11,12-10,54 (m, 2H), 8,27-7,18 (m, 10H), 4,26-3,72 (m, 2H), 3,37-3,18 (m, 2H), EMIE cacld ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 372,07; encontrado: 371 (M-H).



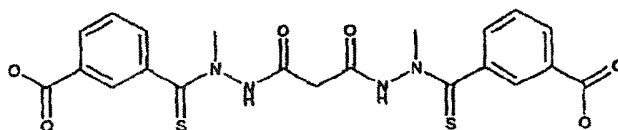
RMN do ^1H (300 MHz, DMSO): δ 11,52 (largo, 2H), 7,95-7,33 (m, 10H), 3,42-3,22 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), EMIE cacld ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$): 512,05; encontrado: 513 (M+H).



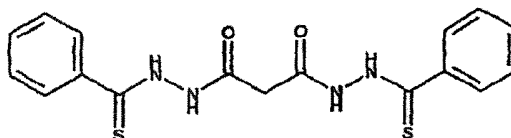
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,28(m, 8H), 3,82 (s, 6H),
 EMIE calcld ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$): 498,03; encontrado: 499 (M+H).



RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,02-9,11 (m, 2H), 8,16-7,28 (m, 8H), 3,99-3,08(m, 6H), 2,90-1,20 (m, 2H), EMIE calcld ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 516,11; encontrado: 517 (M+H).



RMN do ^1H (300 MHz, DMSO): δ 7,99 (m, 8H), 8,16-7,28 (m, 8H), 3,80-3,14 (m, 6H), 1,80-1,21(m, 2H), EMIE calcld ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$): 488,08; encontrado: 487 (M-H).



RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,82-10,55 (m, 2H), 7,91-7,29(m, 10H), 3,64-3,11(m, 6H), 1,90-1,40(m, 2H), EMIE calcld ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 400,19; encontrado: 399 (M-H).

Exemplo 12 - O composto (I) melhora a actividade anti-cancro de paclitaxel *in vivo*

Processo geral do estudo anti-tumor *in vivo*

O efeito anti-cancro aumentado, *in vivo*, dos novos compostos como agentes anti-cancro foi avaliado em ratos portadores de tumores, utilizando o ensaio de inibição do crescimento do tumor. Implantaram-se as células de tumor por injeção subcutânea de uma suspensão de células de tumor no flanco de um rato. O tratamento do tumor com um composto experimental e Paclitaxel começou depois do tumor estar instalado (o volume era de cerca de 100 mm³). Começou-se então em esquema de injeções múltiplas no animal em que se davam o composto e o Paclitaxel por via de administração IV. Mediam-se os tumores duas vezes por semana. Durante o decurso deste ensaio, monitorizavam-se os animais diariamente quanto aos sinais de toxicidade, incluindo a perda de peso.

PROCESSO

Preparou-se um meio complementado, a partir de MEMD (Meio de Eagle modificado por Dulbecco) a 50 % (com elevado teor de glicose), RPMI 1640 a 50 %, SBF (soro de bovino fetal) a 10 % (hibridoma ensaiado; filtrado de forma esterilizada), L-glutamina a 1 %, penicilina-estreptomicina a 1 %; MEM de piruvato de sódio a 1 % e MEM de aminoácidos não essenciais a 1 %. O SBF foi obtido da Sigma Chemical Co. e os outros ingredients foram obtidos da Invitrogen Life Technologies, EUA. Aqueceu-se o meio com suplemento a 37 °C e adicionou-se 50 mL de meio a um tecido de 175 cm² num frasco de cultura.

As células utilizadas neste ensaio foram células MDA-435 de carcinoma da mama humano da American Type Culture Collection. Retirou-se 1 frasco de células MDA-435 de um stock de células congeladas em azoto líquido. Colocou-se o

frasco congelado de células imediatamente num banho de água a 37 °C e agitou-se suavemente até estar descongelado. O frasco congelado foi enxaguado com etanol a 70 % e retiraram-se imediatamente as células através de uma pipeta e colocaram-se num frasco de cultura de tecidos de 175 cm² contendo meio com suplemento. Fez-se a incubação das células durante a noite e retirou-se o meio e substituiu-se com meio fresco com suplemento no dia seguinte. Fez-se a incubação do frasco até o frasco se tornar cerca de 90 % confluyente. Isto demorou mais ou menos 5-7 dias.

Lavou-se o frasco com 10 mL de solução salina tamponada com fosfato (TSF) esterilizada, à temperatura ambiente. Fez-se a tripsinização das células adicionando ao frasco das células 5 mL de tripsina-EDTA aquecida (Invitrogen). Fez-se então a incubação das células durante 2-3 minutos a 37 °C até as células se começarem a destacar da superfície do frasco. Adicionou-se ao frasco um volume igual de meio com suplemento (5 mL). Recolheram-se todas as células num tubo de 50 mL e centrifugou-se a 1000 RPM durante 5 minutos a 20 °C. Aspirou-se o sobrenadante e fez-se uma nova suspensão do aglomerado de células em 10 mL de meio complementado e contaram-se as células. Semeou-se 1-3 milhões de células/frasco em 5-7 frascos de cultura de tecidos (175 cm²). Cada frasco continha 50 mL de meio com suplemento. Incubaram-se os frascos até cerca de 90 % de confluência. Repetiu-se a passagem das células até terem crescido células suficientes para a implantação do tumor.

Seguiu-se o processo anterior para a tripsinização e centrifugação das células. Aspirou-se o sobrenadante e fez-se uma nova suspensão do aglomerado de células em 10 mL de STF esterilizada e contaram-se as células. Centrifugaram-se as células e depois fez-se uma nova suspensão com um volume

apropriado de STF esterilizada para injeção do número correcto de células necessário para a implantação do tumor. No caso de MDA-435, fez-se a suspensão de 100 milhões de células com 2,0 mL de STF esterilizada até a uma concentração final de 50 milhões/mL de modo a injectar 5 milhões de células em 0,1 mL/rato.

Obtiveram-se ratos (CD-1 nu/nu) dos Charles River Laboratories: nomenclatura: Crl:CD-1-nuBR, Idade: 6-8 semanas. Deixou-se os ratos aclimatarem-se durante 1 semana antes de começarem a ser utilizados no processo experimental.

A implantação da suspensão de células de tumor MDA-435 teve lugar no corpo adiposo de ratos fêmea CD-1 nu/nu. Este corpo gordo está localizado nas vísceras abdominais do ventre do rato. Implantaram-se as células de tumor subcutaneamente no corpo gordo localizado no quadrante direito do abdómen na junção dos coxais (osso pélvico) e dos femurais (fémur). Injectou-se 5 milhões de células MDA-435 em 0,1 mL de STF esterilizada utilizando agulhas 27 G (1/2 polegada, 1,27 cm). Os tumores de MDA-435 desenvolveram-se 2-3 semanas depois da implantação.

Prepararam-se soluções concentradas do composto dissolvendo o composto em DMSO (dimetil-sulfóxido) de grau de cultura de células na concentração desejada. Submeteu-se a ultra-sons esta solução concentrada em DMSO num banho de água ultra-sonica até todo o pó se dissolver.

Preparou-se o dissolvente da formulação como se segue; 20 % de Cremophore RH40 (óleo de rícino hidrogenado - Polioxilo 40 da BASF corp.) em água, aquecendo primeiro o Cremophore RH40 a 100 % em água, num banho a 50-60 °C até se liquefazer e tornar-se claro. Fizeram-se alíquotas de 10 mL

de Cremophore RH40 a 100 % num tubo centrífugo cônico contendo 40 mL de água esterilizada (diluição do Cremophore RH40 1:5). Voltou a aquecer-se uma solução de Cremophore RH40 a 20 % até se tornar novamente clara e misturou-se invertendo o tubo várias vezes. Armazenou-se esta solução de Cremophore RH40 a 20 % à temperatura ambiente e manteve-se até 3 meses.

Preparação da solução de dosagem para a administração do composto: Diluiu-se a solução concentrada do composto a 1:10 com solução de Cremophore RH40 a 20 %: 1) 2,0 mL de 10 mg/mL da solução de dosagem do composto (1) foi preparada diluindo 100 mg/mL da solução concentrada do composto com 1,8 mL de solução aquosa de Cremophore RH40 a 20 %; e 2) uma solução de dosagem compreendendo 2,0 mL de 1 mg/mL de Paclitaxel (obtido da Sigma Chemical Co.) e 5 mg/mL do composto (1) misturando 0,1 mL de uma solução concentrada do composto 1 em DMSO (50 mg/mL) e 0,1 mL de uma solução concentrada de Paclitaxel em DMSO (10 mg/mL) e diluindo com 1,8 mL de uma solução aquosa de Cremophore RH40 a 20 %. A formulação final para a solução de dosagem foi de 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40 e 72 % de água.

Injectou-se a solução de dosagem (volume de dosagem: 0,01 mL/grama = 10 mL/kg) intravenosamente nos ratos que comportavam o tumor da mama humana MDA-435.

PROTOCOLO

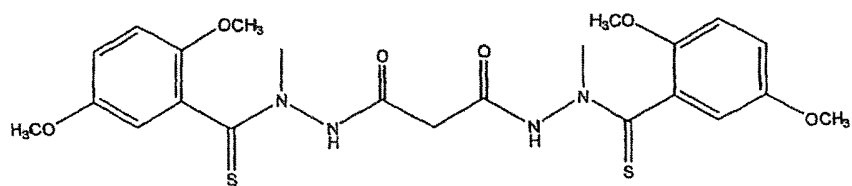
Compostos do grupo	(dose)
1 Apenas veículo	
2 Paclitaxel	(5 mg/kg)
3 Composto (I)	(50 mg/kg)
4 Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (1) (25 mg/kg)
5 Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (1) (50 mg/kg)

Esquema de dosagem: 3 vezes por semana (2ª feira, quarta-feira, sexta-feira) durante 3 semanas. Utilizaram-se 5 ratos para cada grupo.

RESULTADOS

A figura 1 mostra os efeitos do composto (1) no aumento da actividade anti-tumor do Paclitaxel (Taxol). Como se pode ver na figura 1, o composto (1) aumenta significativamente a actividade anti-tumor do Paclitaxel em células MDA-435 de tumor da mama humana em ratos pelados. A figura 2 mostra os efeitos do composto (1) e do Paclitaxel no peso do corpo de ratos pelados que comportam células MDA-435 de tumor da mama humana. Como se pode ver na figura 2, o composto (1) aumenta significativamente a actividade anti-tumor do Paclitaxel sem aumentar a toxicidade.

Exemplo 13 - Os compostos (1) e (2) aumentam a actividade anti-cancro de Paclitaxel *in vivo*.



Composto (2)

O protocolo descrito no exemplo 12 foi utilizado para ensaiar os compostos (1) e (2) quanto à sua capacidade para aumentar a actividade anti-cancro de paclitaxel em ratos, excepto quando se modifica como se descreve a seguir.

PROTOCOLO

Grupo	Compostos	(Dose)
1	Apenas veículo	
2	Paclitaxel	(2 mg/kg)
3	Paclitaxel	(5 mg/kg)
4	Composto (1)	(80 mg/kg)
5	Composto (2)	(80 mg/kg)
6	Paclitaxel	(2 mg/kg) + composto (1) (80 mg/kg)
7	Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (1) (80 mg/kg)
8	Paclitaxel	(2 mg/kg) + composto (2) (80 mg/kg)
9	Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (2) (80 mg/kg)

Esquema de dosagem: 3 vezes por semana (2^a feira, quarta-feira, sexta-feira) durante 3 semanas. Utilizaram-se 5 ratos para cada grupo.

RESULTADOS

Grupo	Volume médio do tumor (mm ³) no 23° dia	% de crescimento do tumor
-------	--	------------------------------

1	301,3	100
2	259,8	86
3	164,8	55
4	270,0	90
5	305,8	101
6	193,3	64
7	106,2	35
8	145,4	49
9	60,6	20

Os compostos (1) e (2) aumentaram significativamente a actividade anti-tumor de Paclitaxel tanto a 2 mg/kg como a 5 mg/kg sem aumentar a toxicidade.

Exemplo 14 - O composto (1) aumenta a actividade anti-cancro do Paclitaxel *in vivo*. O protocolo descrito no exemplo 12 foi utilizado para ensaiar o composto (1) quanto à sua capacidade para aumentar a actividade anti-cancro de paclitaxel em ratos, excepto quando se modifica como se descreve a seguir.

PROTOCOLO

Grupo	Compostos	(Dose)
1	Apenas veículo	
2	Paclitaxel	(10 mg/kg)
3	Composto (1)	(50 mg/kg)
4	Paclitaxel	(10 mg/kg) + composto (1) (25 mg/kg)

Esquema de dosagem:

3 vezes por semana (2ª feira, quarta-feira, sexta-feira) durante 3 semanas.

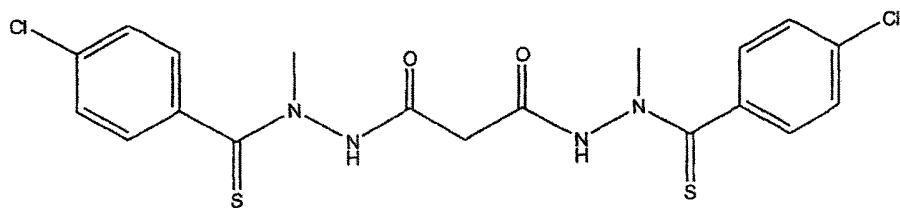
Utilizaram-se 5 ratos para cada grupo.

RESULTADOS

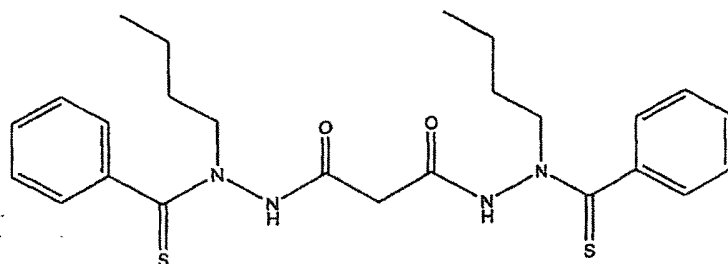
Grupo	Volume médio do tumor (mm ³)	% de inibição do crescimento do tumor no 48° dia
1	752,2	-
2	105,4	86 %
3	754,9	0 %
4	0,59	> 99,9 %

Quando se utilizou 10 mg/kg de Paclitaxel, observou-se uma actividade anti-tumor significativa. Contudo, depois do tratamento com o fármaco (dias 1-20) estar terminado, o tumor que começou a crescer até ter um volume de 105 mm³ no 43° dia. Por outro lado, o volume médio do tumor após o tratamento com de Paclitaxel (10 mg/kg) mais Composto (1) (25 mg/kg) era apenas de 0.59 mm³ com mais do que 99,9 %.

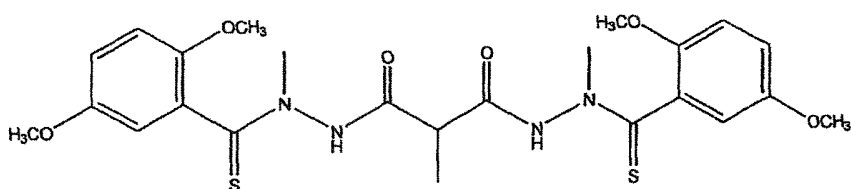
Exemplo 15 - Os compostos (3) - (5) aumentam a actividade anti-cancro de Paclitaxel *in vivo*.



Composto (3)



Composto (4)



Composto (5)

O protocolo descrito no exemplo 12 foi utilizado para ensaiar os compostos (3) - (5) quanto à sua capacidade para aumentar a actividade anti-cancro de paclitaxel em ratos, excepto quando se modifica como se descreve a seguir.

PROTOCOLO

Grupo	Compostos	(Dose)
1	Apenas veículo	
2	Paclitaxel	(5 mg/kg)
3	Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (3) (50 mg/kg)
4	Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (4) (100 mg/kg)
5	Paclitaxel	(5 mg/kg) + composto (5) (100 mg/kg)

Esquema de dosagem: 3 vezes por semana (2^a feira, quarta-feira, sexta-feira) durante 3 semanas.

Utilizaram-se 5 ratos para cada grupo.

RESULTADOS

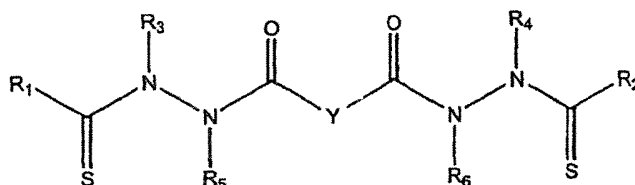
Grupo	% média de inibição do crescimento do tumor no 27 ^o dia
2	19
3	76
4	66
5	79

Os compostos (3) - (5) demonstraram efeitos significativamente aumentados da actividade anti-tumor do Taxol.

Lisboa, 20 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

Y representar uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou insubstituído.

R₁ e R₂ representarem, independentemente, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído;

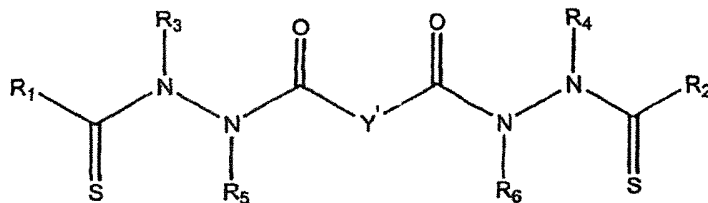
R₃ e R₄ representarem, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R₅ e R₆ representarem, independentemente, um átomo de -H ou um grupo alifático; e

Z representar um átomo de =O ou de =S;

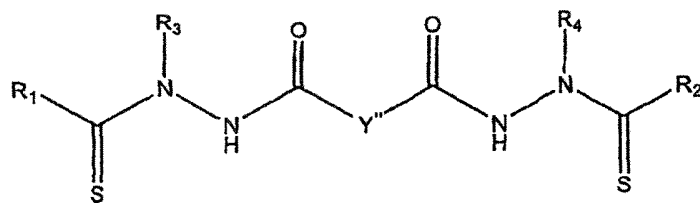
na condição de que quando o símbolo Y representa um grupo -CH₂-, os símbolos R₃ e R₄ representam ambos grupos fenilo e os símbolos R₅ e R₆ representam todos um átomo de -H, então os símbolos R₁ e R₂ não representam ambos um grupo fenilo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela seguinte fórmula estrutural:



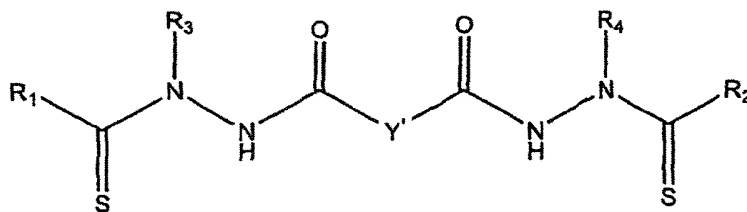
na qual o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$ e os símbolos R_7 e R_8 representam, cada um, independentemente, um átomo de $-H$, um grupo alifático ou um grupo alifático substituído ou o símbolo R_7 representa um átomo de $-H$ e o símbolo R_8 representa um grupo arilo substituído ou insubstituído ou os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representam um grupo alquilenos com C2-C6, substituído ou insubstituído.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela fórmula estrutural que se segue:



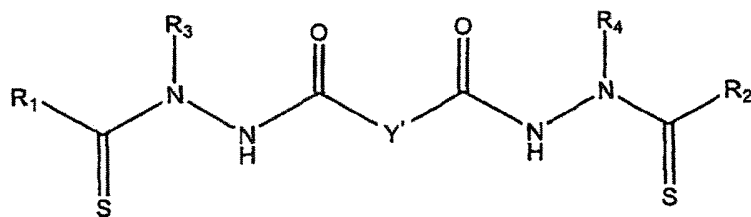
na qual o símbolo Y'' representa uma ligação covalente ou um grupo $-CH_2-$.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela fórmula estrutural que se segue:



na qual o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de os símbolos R_1 e R_2 representarem ambos um grupo arilo ou um grupo arilo substituído e R_3 e R_4 representarem ambos um grupo alquilo com C1-C20, de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8 ou um grupo alquilo com C1-C20, de cadeia linear ou ramificada, substituído ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8.
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de os símbolos R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído e R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo, etilo, fenilo ou tienilo.
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de os símbolos R_7 e R_8 representarem ambos um grupo metilo ou em que os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto representam grupos propileno ou butileno ou em que R_7 representa um átomo de $-H$ e R_8 representa um grupo alquilo inferior, tienilo, fenilo ou benzilo.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado pela fórmula estrutural que se segue:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, em que:

Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$;

R₁ e R₂ representam ambos um grupo arilo substituído ou insubstituído;

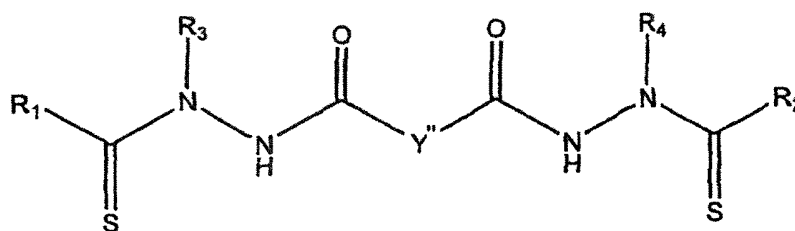
R₃ e R₄ representarem ambos um átomo de -H, um grupo metilo ou etilo; e

R₇ representa um átomo de -H e R₈ representa um grupo metilo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de os símbolos R₁ e R₂ representarem ambos um grupo fenilo eventualmente substituído com um ou mais grupos seleccionados entre grupos -OH, átomos de -Br, -Cl, -I e -F, grupos de fórmula geral $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(-NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b),

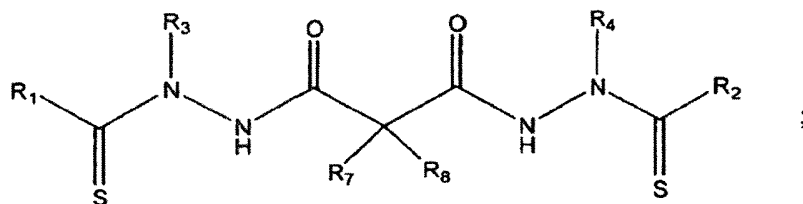
-NR^d -C(=NR^c) -NH₂, -NR^d -C(=NR^c) -NHR^a, -NR^d -C(=NR^c) -N(R^a R^b) ,
 -NHNH₂, -NHNHR^a , -NHR^a R^b , -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a , -SO₂NR^a R^b ,
 -CH=CHR^a, -CH=CR^a R^b , -CR^c=CR^a R^b , -CR^c=CHR^a , -CR^c=CR^a R^b ,
 -CCR^a , -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a um grupo alquilo, um
 grupo heterocíclico não aromático, um grupo benzilo ou um
 grupo arilo em que os símbolos R^a-R^d representam, cada
 um, independentemente, um grupo alquilo, benzilo ou um
 grupo aromático ou -NR^aR^d, considerados em conjunto,
 podem também formar um grupo heterocíclico não aromático,
 insubstituído.

10. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o composto ser representado pela fórmula estrutural que se segue:



na qual o símbolo Y'' representa uma ligação covalente ou um grupo -CH₂-.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de os símbolos R₅ e R₆ representarem ambos um grupo alquilo com C1-C20, de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8 ou um grupo fenilo.
12. Composto de acordo com a reivindicação 1 representado pela fórmula geral estrutural que se segue:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de

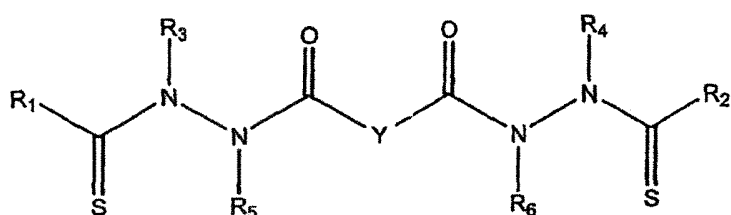
- a) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- b) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo etilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- c) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- d) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-metoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- e) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- f) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo etilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;

- g) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- h) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- i) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- j) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- k) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-fluorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- l) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-clorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- m) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- n) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-metoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;

- o) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,3-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- p) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,3-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- q) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-difluorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- r) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- s) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-diclorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- t) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetilfenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- u) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- v) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;

w) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representarem um átomo de -H;

13. Composição farmacêutica compreendendo um veículo ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizada pelo facto de:

Y representar uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo de cadeia linear, substituído ou insubstituído.

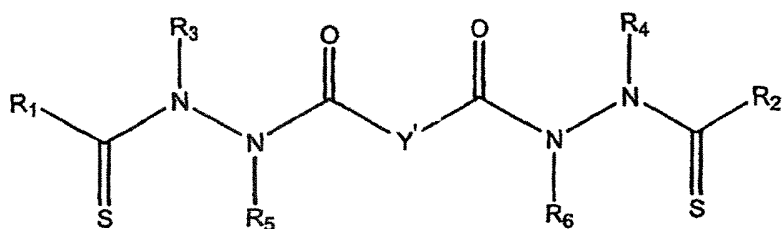
R_1 e R_2 representarem, independentemente, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído;

R_3 e R_4 representarem, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R_5 e R_6 representarem, independentemente, um átomo de -H ou um grupo alifático; e

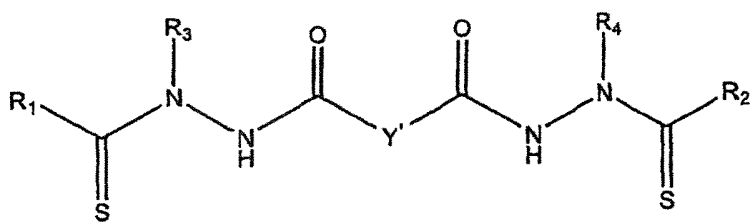
Z representar um átomo de =O ou de =S.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, em que o composto é representado pela fórmula estrutural seguinte:



caracterizada pelo facto de Y' representar uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-CR_7R_8-$ e os símbolos R_7 e R_8 representarem, cada um, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído ou o símbolo R_7 representar um átomo de -H e o símbolo R_8 representar um grupo arilo substituído ou insubstituído ou os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representarem um grupo alquilenos com C2-C6, substituído ou insubstituído.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, em que o composto é representado pela fórmula estrutural seguinte:

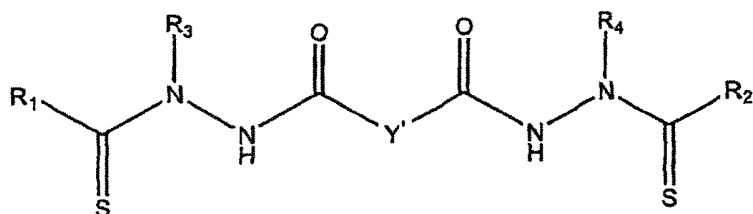


caracterizada pelo facto de Y' representar uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-CR_7R_8-$.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo facto de R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído; R_3

e R_4 representarem ambos um grupo metilo, etilo, fenilo ou tienilo; e R_7 e R_8 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 considerados em conjunto representarem propileno ou butilenos; ou R_7 representar um átomo de -H e R_8 representar um grupo alquilo inferior, tienilo, fenilo ou benzilo.

17. Composição farmacêutica compreendendo um veículo ou um diluente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizada pelo facto de:

Y' representar uma ligação covalente ou $-CR_7R_8-$;

R_1 e R_2 representarem ambos grupo arilo substituído ou insubstituído;

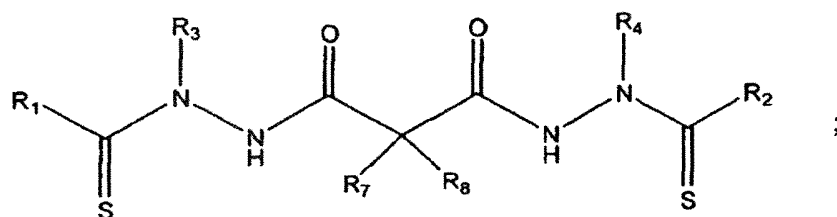
R_3 e R_4 representarem ambos -H, metilo ou etilo; e

R_7 representar -H e R_8 representar -H ou metilo.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo facto de R_1 e R_2 representarem ambos grupos fenilo eventualmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados entre grupos -OH, átomos de -Br, -Cl, -I e -F, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, -CN, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, -CHO, $-CONH_2$,

$-\text{CONHR}^a$, $-\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHCOR}^a$, $-\text{NRCOR}^a$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONR}^a$
 H , $-\text{NHCON}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^c\text{CONH}_2$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{H}$, $-\text{NR}^c\text{CON}(\text{R}^a\text{R}^b)$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$
 $\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$
 $\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^d\text{H}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-$
 $\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^d-$
 $\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^d-\text{C}(=\text{NR}^c)-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHR}^a$, $-\text{NHR}^a$
 R^b , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$, $-\text{CH}-\text{CHR}^a$, $-\text{CH}-\text{CR}^a\text{R}^b$,
 $-\text{CR}^c-\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CR}^c-\text{CHR}^a$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CCR}^a$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, grupos alquilo, grupos heterocíclicos
 não aromáticos, grupo benzilo ou grupo arilo em que os
 símbolos $\text{R}^a - \text{R}^d$ representam, cada um, independentemente,
 um grupo alquilo, benzilo, ou um grupo aromático ou o
 grupo de fórmula geral $-\text{NR}^a\text{R}^d$, considerados em conjunto,
 podem também formar um grupo heterocíclico não aromático,
 insubstituído.

19. Composição farmacêutica compreendendo um veículo ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizada pelo facto de:

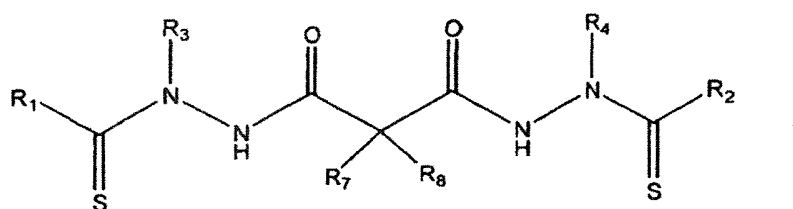
- a) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo fenilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de $-\text{H}$;

- b) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo etilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- c) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- d) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-metoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- e) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- f) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo etilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- g) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- h) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- i) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;

- j) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-cianofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- k) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-fluorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- l) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 4-clorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- m) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- n) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 3-metoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- o) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,3-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- p) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,3-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representar um átomo de -H;
- q) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-difluorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;

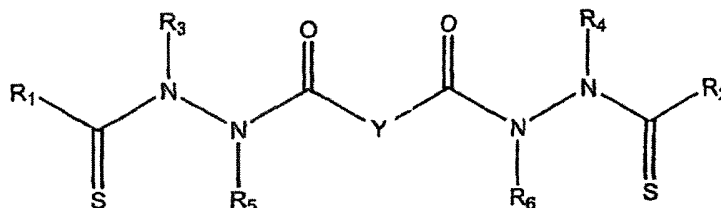
- r) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- s) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-diclorofenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- t) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetilfenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- u) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- v) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H;
- w) R_1 e R_2 representarem ambos um grupo 2,5-dimetoxifenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 representar um grupo metilo; R_8 representarem um átomo de -H.

20. Composição farmacêutica compreendendo um veículo ou um diluente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



caracterizada pelo facto de os símbolos R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de -H.

21. Utilização de um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de:

Y representar uma ligação covalente ou um grupo hidrocarbilo substituído ou insubstituído.

R_1 e R_2 representarem, independentemente, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído;

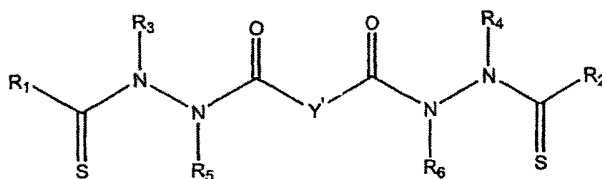
R_3 e R_4 representarem, independentemente, um átomo de -H, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R_5 e R_6 representarem, independentemente, um átomo de -H ou um grupo alifático; e

Z representar um átomo de =O ou de =S,

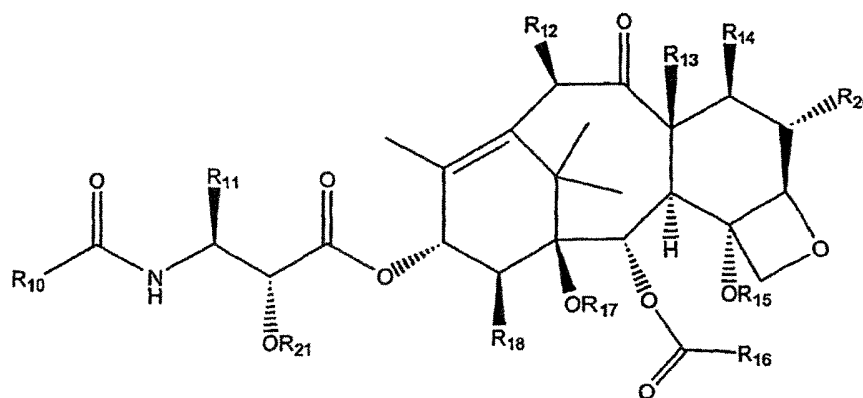
para a produção de um medicamento para melhorar a actividade anti-cancro do taxol ou de um análogo de taxol.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que o composto é representado pela seguinte fórmula estrutural:

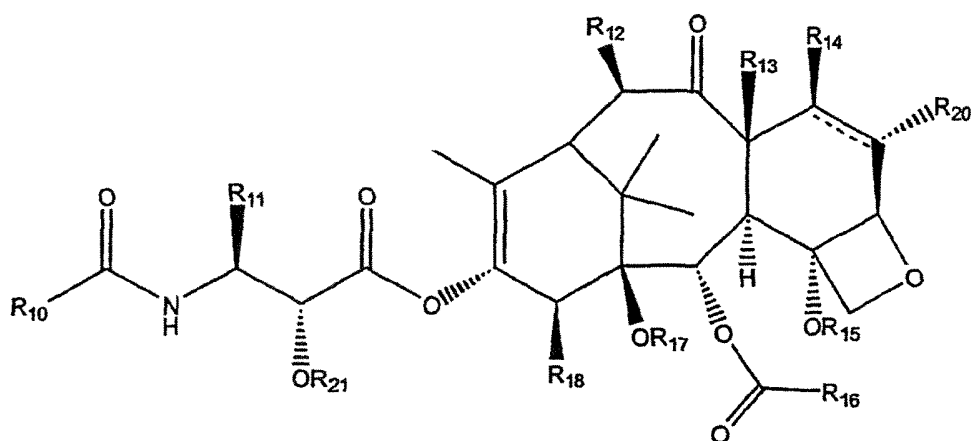


caracterizado pelo facto de o símbolo Y' representar uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-CR_7R_8-$ e os símbolos R_7 e R_8 representarem, cada um, independentemente, um átomo de $-H$, um grupo alifático ou um grupo alifático substituído ou o símbolo R_7 representar um átomo de $-H$ e o símbolo R_8 representa um grupo arilo substituído ou insubstituído ou os símbolos R_7 e R_8 , considerados em conjunto, representarem um grupo alquilenos com C2-C6, substituído ou insubstituído.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de o análogo de taxol ser representado por uma fórmula estrutural seleccionada entre:



ou



em que:

R_{10} representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com C1-C20 ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, substituído, um grupo fenilo, um grupo fenilo substituído, um grupo de fórmula geral $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ ou $-OR_{19}$.

R_{11} representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com C1-C20 ou grupo alquilo cíclico com C3-C8, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com C1-C20 substituído ou grupo alquilo cíclico com C3-C8, um grupo arilo ou um grupo arilo substituído.

R_{12} representa um átomo de $-H$, um grupo $-OH$, alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, um grupo alcoxi inferior, alcoxi inferior substituído, $-O-C(O)-$ (alquilo inferior), $-O-C(O)-$ (alquilo inferior substituído), $-O-CH_2-O-$ (alquilo inferior) $-S-CH_2-O-$ (alquilo inferior).

R₁₃ representa um átomo de -H, um grupo -CH₃, ou, considerado em conjunto com R₁₄, -CH₂-.

R₁₄ representa um átomo de -H, um grupo -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior substituído, -O-C(O)-(alquilo inferior substituído), -O-CH₂-O-P(O)(OH)₂, -O-CH₂-O-(alquilo inferior), -O-CH₂-S-(alquilo inferior) ou, considerado em conjunto com R₂₀, uma ligação dupla.

R₁₅ representa um átomo de -H, um grupo acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior substituído, alcoxi-metilo, alquiltiometilo, -OC(O)-O(alquilo inferior), -OC(O)-O(alquilo inferior substituído), -OC(O)-NH(alquilo inferior) ou -OC(O)-NH(alquilo inferior substituído).

R₁₅ representa um grupo fenilo ou fenilo substituído.

R₁₇ representa um átomo de -H, um grupo acilo inferior, acilo inferior substituído, alquilo inferior, alquilo inferior substituído, (alcoxi inferior)metilo ou (alquilo inferior)tiometilo.

R₁₈ representa um átomo de -H, um grupo CH₃ ou, considerado em conjunto com R₁₇ e com os átomos de carbono aos quais R₁₇ e R₁₈ estão ligados, um anel heterocíclico não aromático com cinco ou seis átomos no núcleo.

R₁₉ representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com C1-C20 ou grupo alquilo cíclico com C3-C8, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com C1-C20 substituído ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8, um grupo fenilo, um grupo fenilo substituído;

R₂₀ representa um átomo de -H ou um átomo de halogéneo; e

R₂₁ representa um átomo de -H, um grupo alquilo inferior, um grupo alquilo inferior substituído, acilo inferior ou acilo inferior substituído, em que a expressão "alquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo com C1-C20, de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8 e as expressões "alcoxi inferior", "acilo inferior", "(alcoxi inferior)metilo" e "(alquilo inferior)tiometilo" significa -O-(alquilo inferior), -C(O)-(alquilo inferior), -CH₂-(alquilo inferior) e -CH₂-S-(alquilo inferior), respectivamente e as expressões "alcoxi inferior substituído" e "acilo inferior substituído" significa -O-(alquilo inferior substituído) e -C(O)-(alquilo inferior substituído), respectivamente.

24. Utilização de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo facto de:

R₁₀ representar grupos fenilo, *terc*-butoxi, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH=C(CH₃)₂ ou *para*-clorofenilo;

R₁₁ representa fenilo, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-furanilo, ciclopropilo ou *para*-toluilo;

R₁₂ representa -H, -OH, CH₃CO- ou -(CH₂)₂-N-morfolino;

R₁₃ representa metilo ou, R₁₃ e R₁₄, considerados em conjunto, representam um grupo -CH₂-;

R₁₄ representa -H, -CH₂SCH₃ ou -CH₂-O-P(O)(OH)₂;

R₁₅ representa CH₃CO-;

R₁₆ representa fenilo;

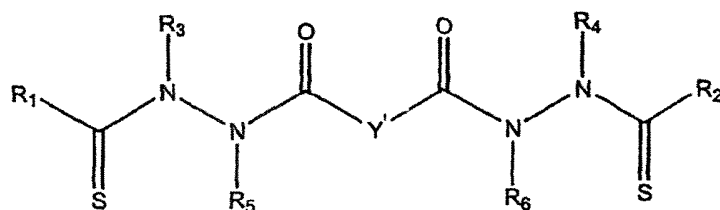
R₁₇ -H ou, R₁₇ e R₁₈, considerados em conjunto, representam -O-CO-O-;

R₁₈ representa -H;

R₂₀ representa -H ou -F; e

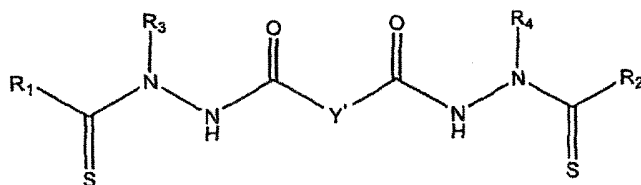
R₂₁ representa -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ ou -C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃; -C(O)-CH₂-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH₂-O-C(O)-CH₂CH(NH₂)-CONH₂, -C(O)-CH₂-O-CH₂CH₂OCH₃ ou -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃.

25. Utilização, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de um análogo de taxol estar compreendido no medicamento sendo o análogo de taxol representado por uma estrutura que se mostra em uma qualquer das figuras 5-25, sendo o análogo de taxol o copolímero de N-(2-hidroxiopropil)metacrilamida, metacrililoilglicona-2-hidroxiopropilamida e [2aR[2α,4β,6β,9α(2R,3S),11β,12α,12α,12α]]-6,12b-diacetoxi-9-[3-benzamido-2-(metacrililoil-glicil-L-fenilalanil-L-leucil-gliciloxi)-3-fenilpropioniloxi]-12-benzoiloxi-4,11-di-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodeca-hidro-1H,7,11-metanociclododeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5-ona ou dá-se ao indivíduo taxol ou taxotere.
26. Utilização de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo facto de o composto ser representado pela fórmula estrutural seguinte:



na qual o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

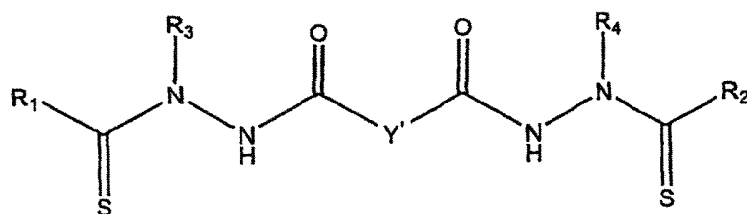
27. Utilização de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo facto de o composto ser representado pela fórmula estrutural seguinte:



na qual o símbolo Y' representa uma ligação covalente ou um grupo de fórmula geral $-C(R_7R_8)-$.

28. Utilização de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo facto de os símbolos R_1 e R_2 representarem ambos um grupo arilo ou um grupo arilo substituído e os símbolos R_3 e R_4 representarem ambos um grupo alquilo com C1-C20 de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8 ou um grupo alquilo com C1-C20 de cadeia linear ou ramificada substituído ou um grupo alquilo cíclico com C3-C8.

29. Utilização de um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, em que:

Y' representa uma ligação covalente ou $-CR_7R_8-$;

R₁ e R₂ representam ambos um grupo arilo substituído ou insubstituído;

R₃ e R₄ representarem ambos -H, metilo ou etilo; e

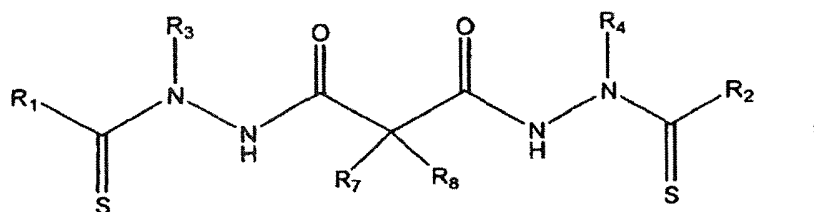
R₇ representa -H e R₈ representar -H ou metilo,

para a produção de um medicamento para aumentar a actividade anti-cancro do taxol ou de um análogo de taxol.

30. Utilização de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo facto de os símbolos R₁ e R₂ representarem ambos um grupo fenilo eventualmente substituído com um ou mais grupos seleccionados entre grupos -OH, átomos de -Br, -Cl, -I e -F, grupos de fórmula geral -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH-NH₂), -C(=NH-NHR^a), -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-

$C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^a R^b)$, $-NR^d H-C(=NH)-NH_2$,
 $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^a R^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$,
 $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^a R^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$,
 $-NHR^a R^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2N(R^a R^b)$, $-CH-CHR^a$, $-CH-CR^a$
 R^b , $-CR^c-CR^a R^b$, $-CR^c-CHR^a$, $-CR^c=CR^a R^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$,
 $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$ um grupo alquilo, um grupo heterocíclico não aromático, um grupo benzilo ou um grupo arilo em que os símbolos R^a-R^d representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo, benzilo ou um grupo aromático ou $-NR^a R^d$, considerados em conjunto, podem também formar um grupo heterocíclico não aromático, insubstituído.

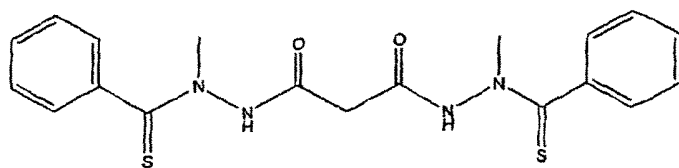
31. Utilização de um composto representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, caracterizado pelo facto de os símbolos R_1 e R_2 representarem ambos um grupo fenilo; R_3 e R_4 representarem ambos um grupo metilo; R_7 e R_8 representarem ambos um átomo de $-H$,

para a produção de um medicamento para aumentar a actividade anti-cancro do taxol ou de um análogo de taxol.

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de estar representado pela fórmula estrutural seguinte:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico.

Lisboa, 20 de Novembro de 2006

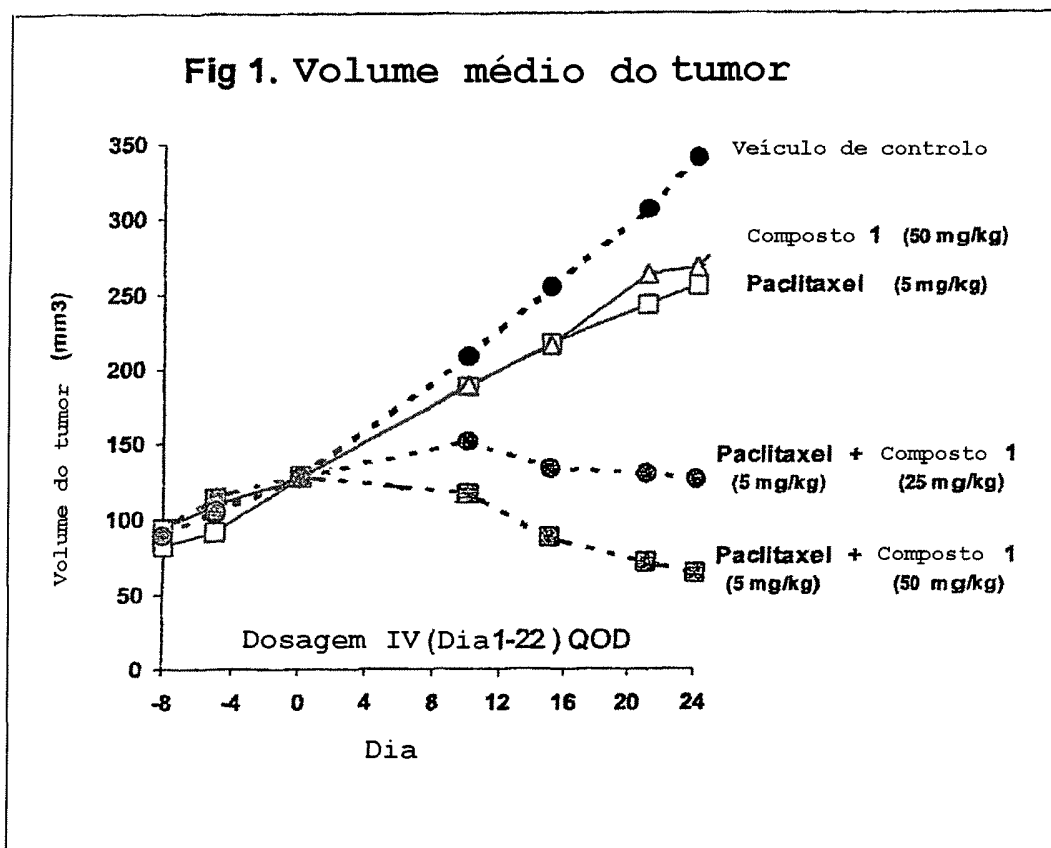


Figura 1

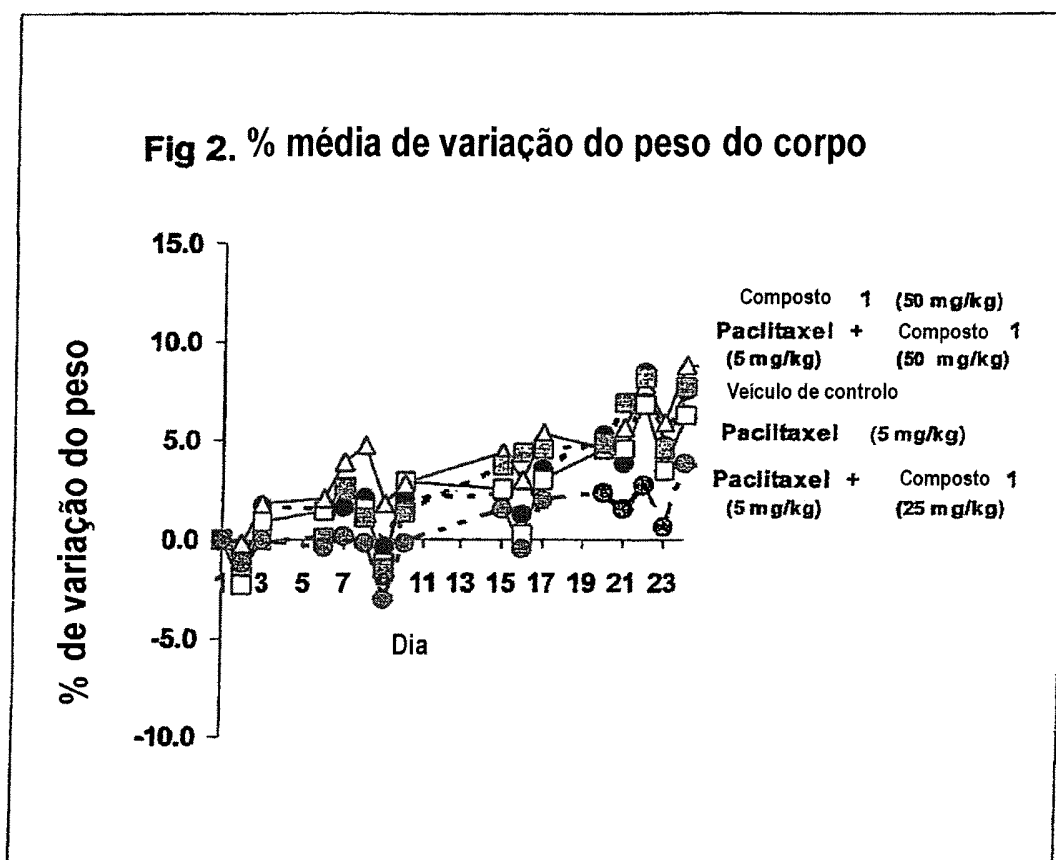


Figura 2

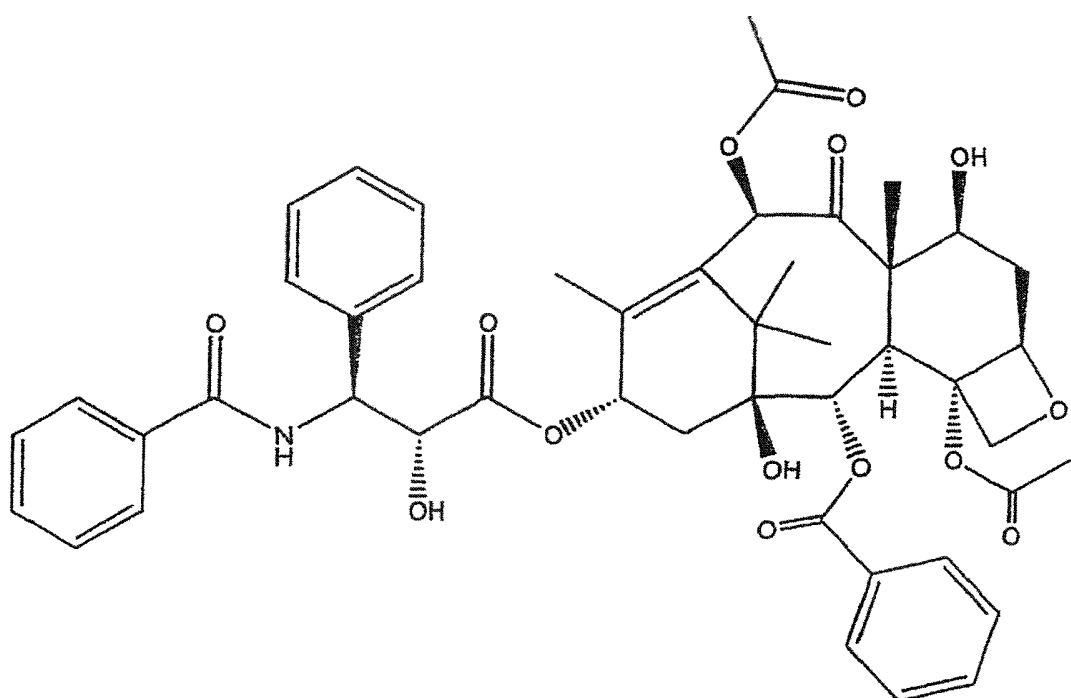


Figura 3

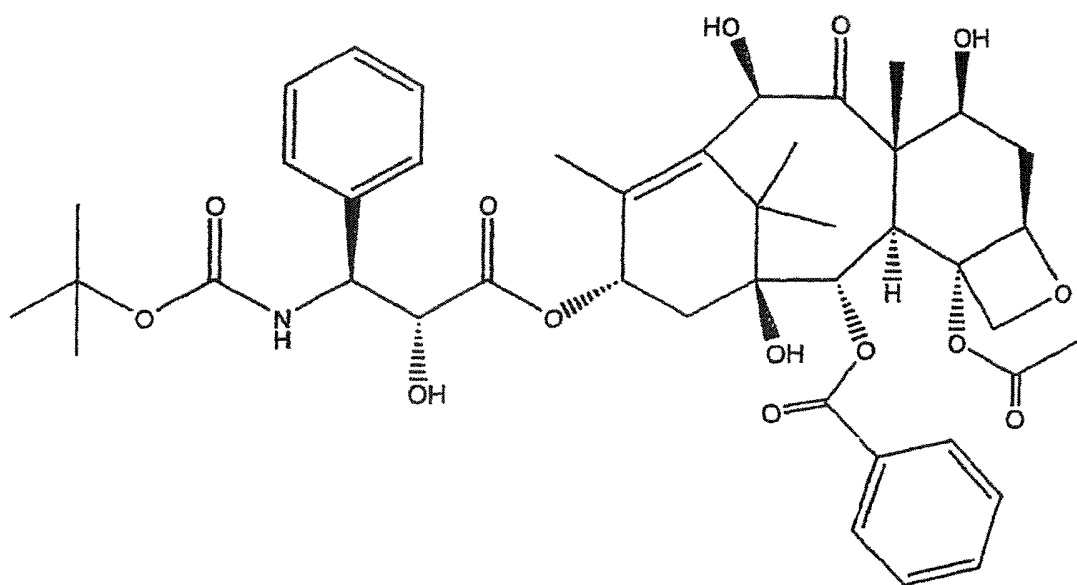


Figura 4

5/26

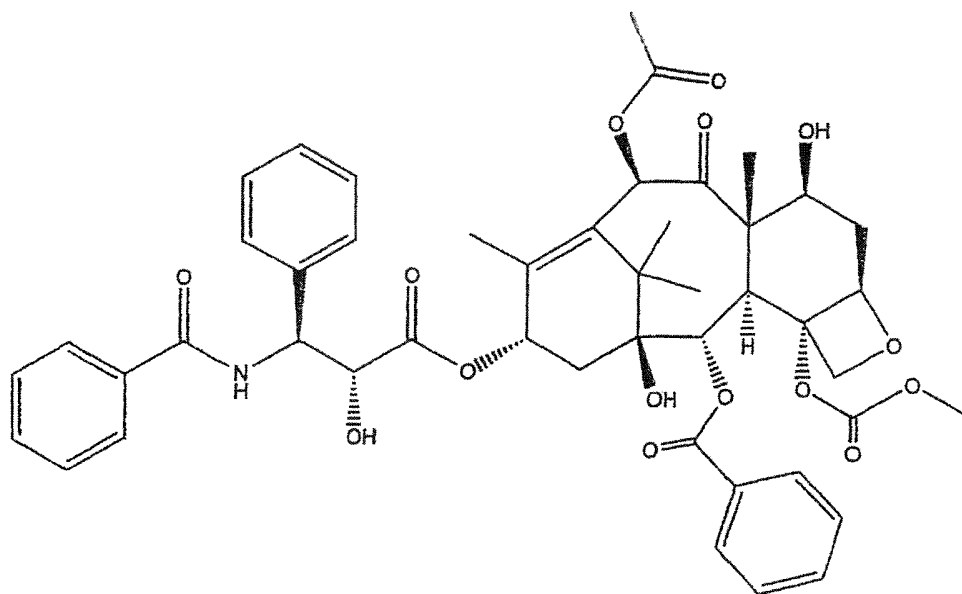


Figura 5

6/26

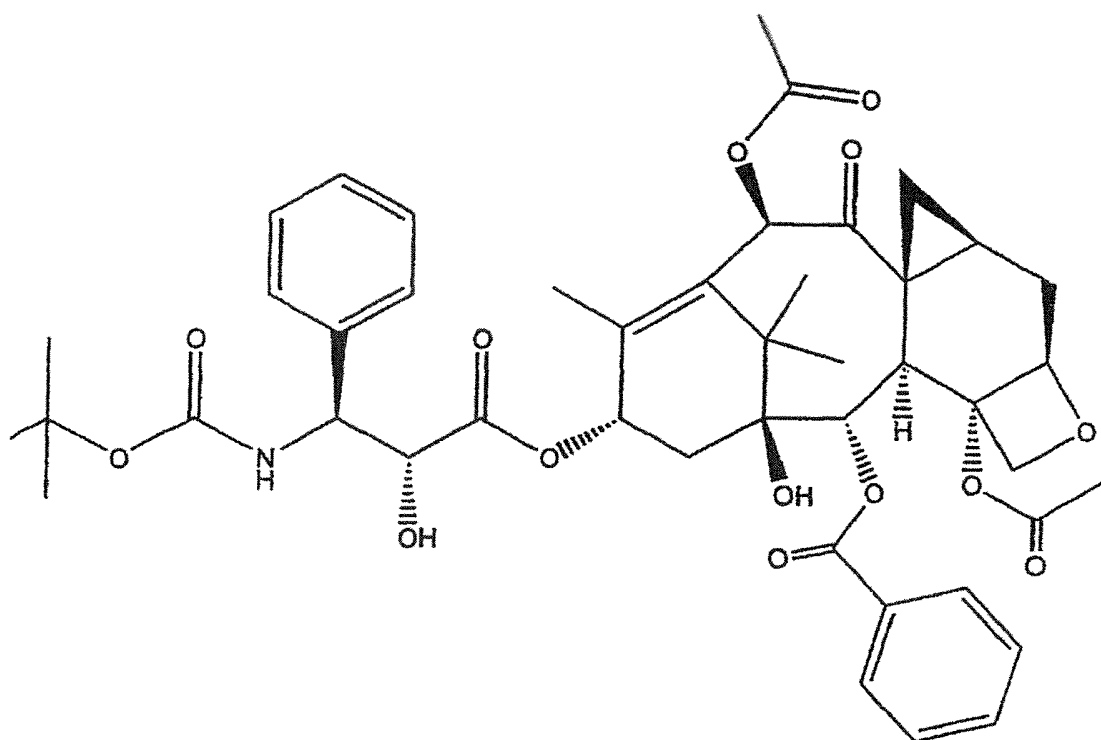


Figura 6

7/26

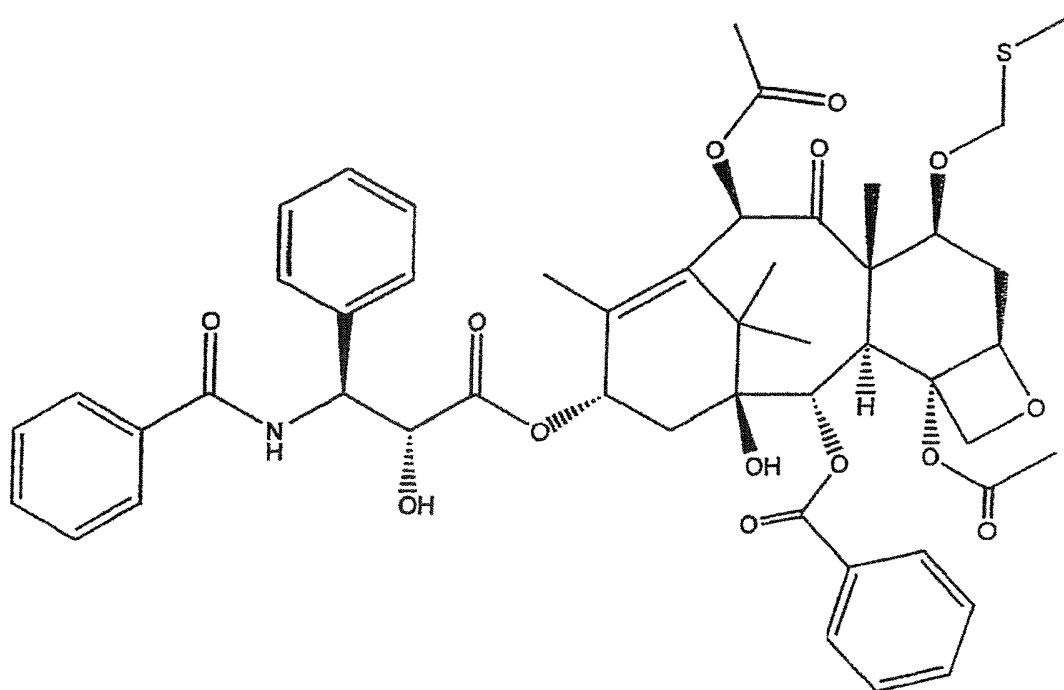


Figura 7

8/26

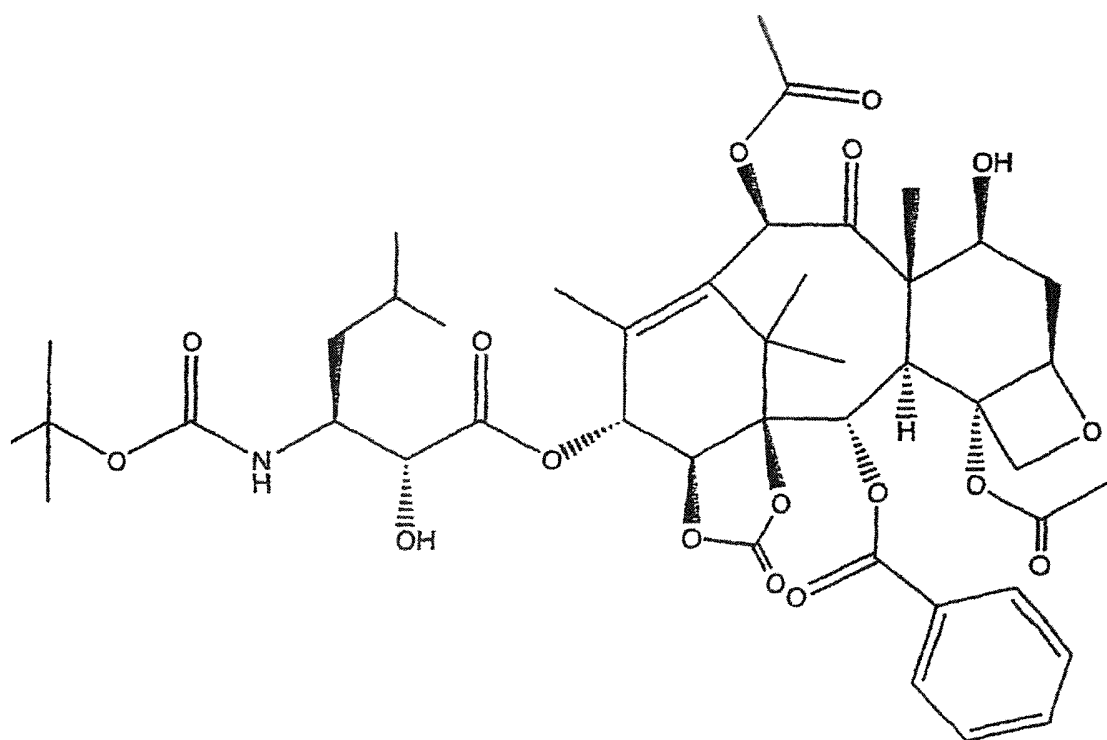


Figura 8

9/26

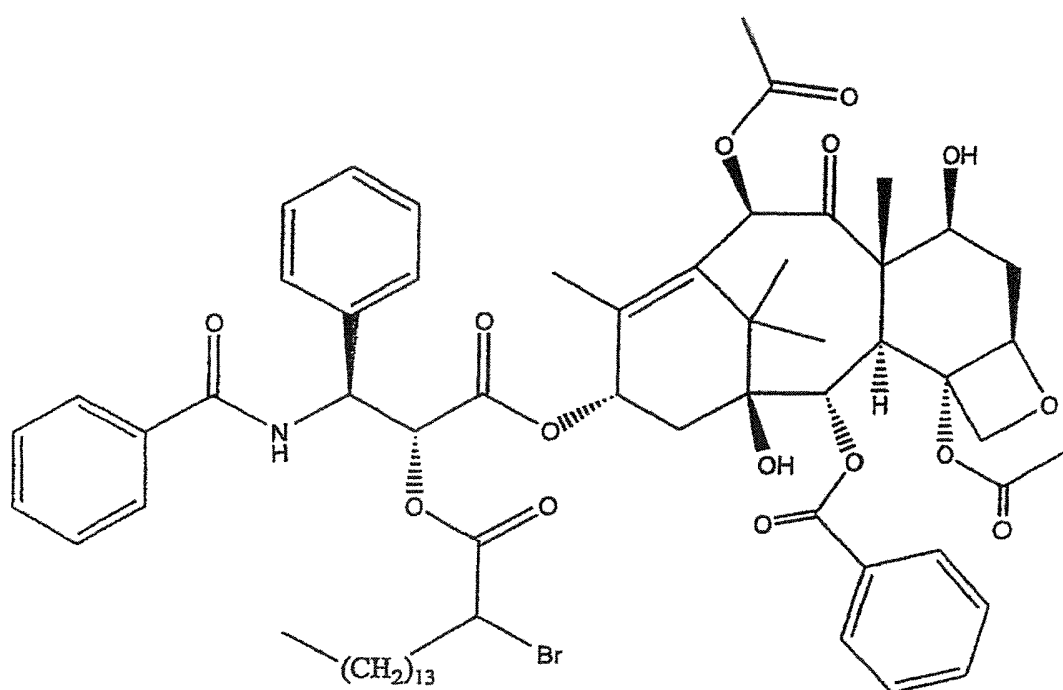


Figura 9

10/26

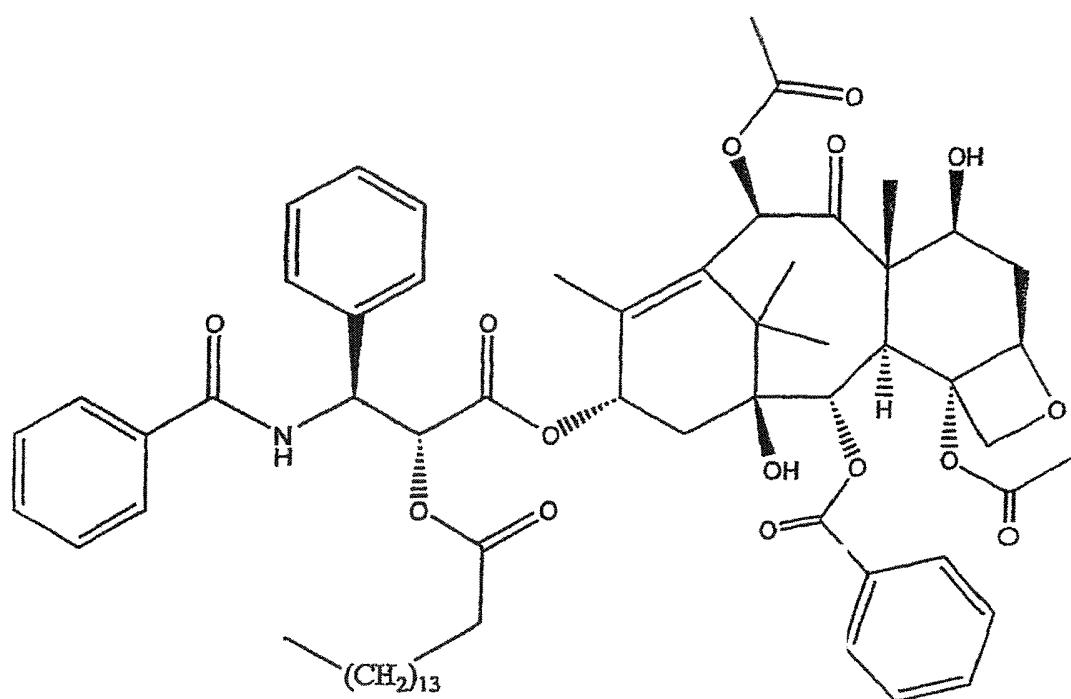


Figura 10

11/26

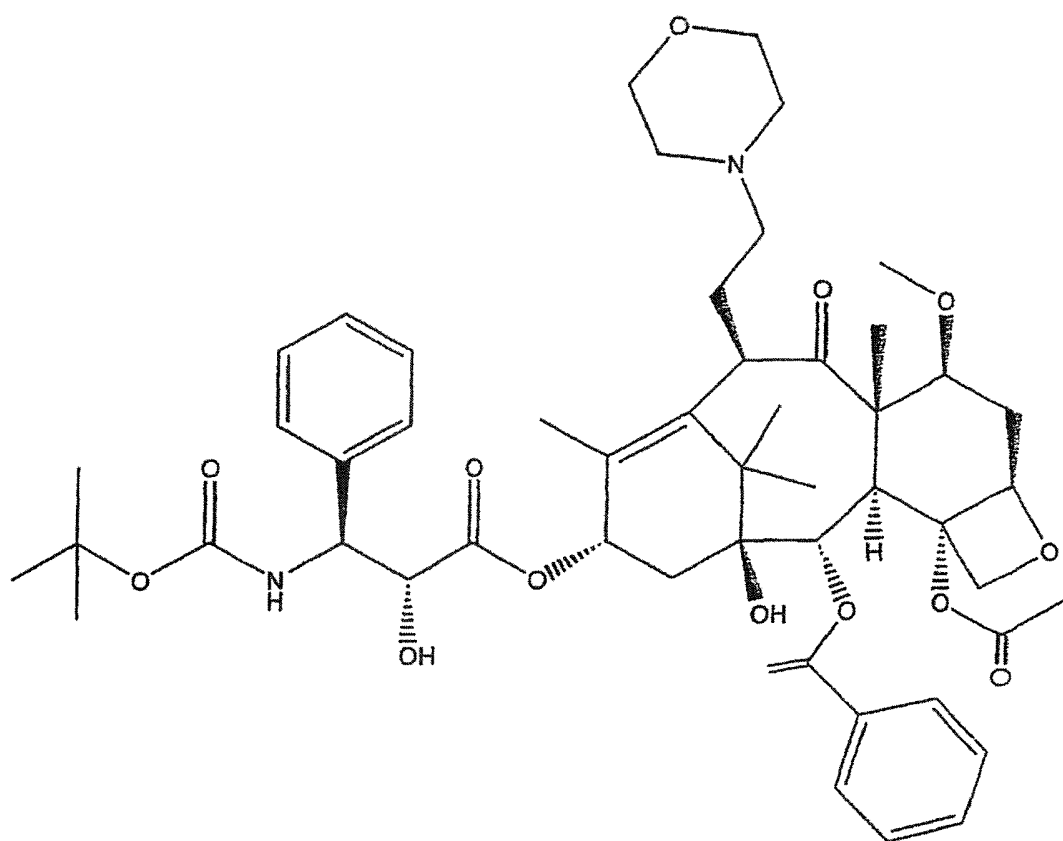


Figura 11

12/16

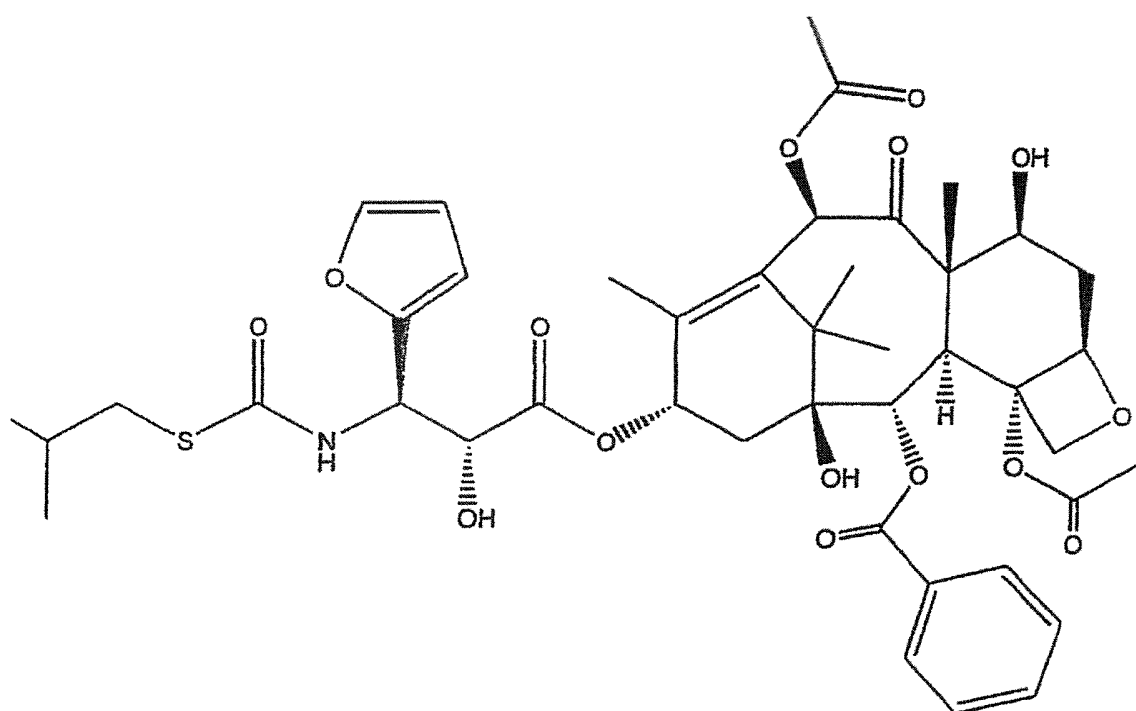


Figura 12

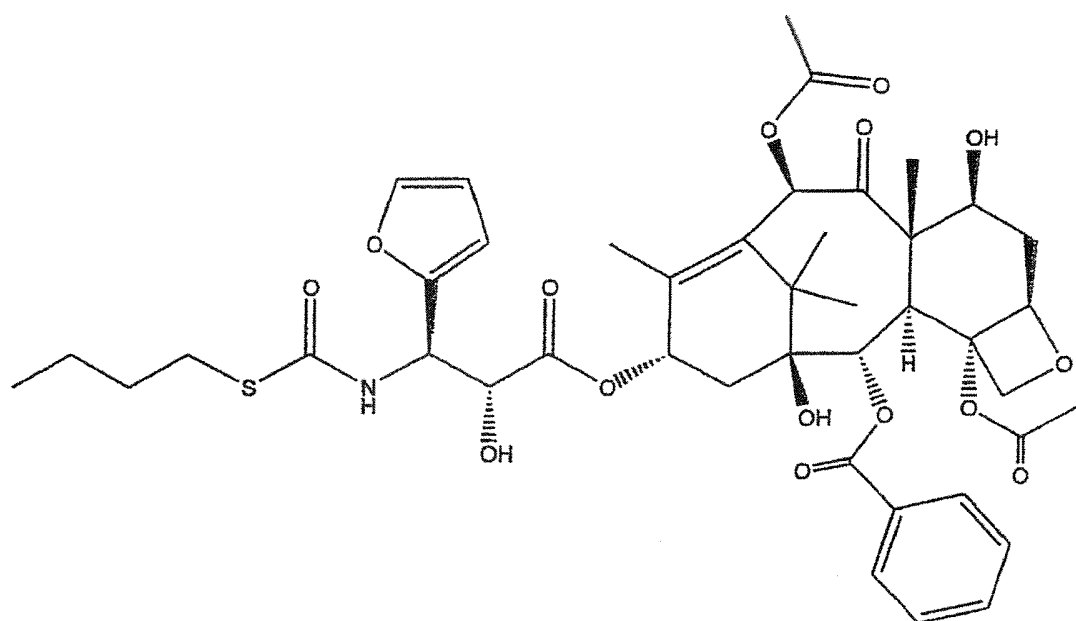


Figura 13

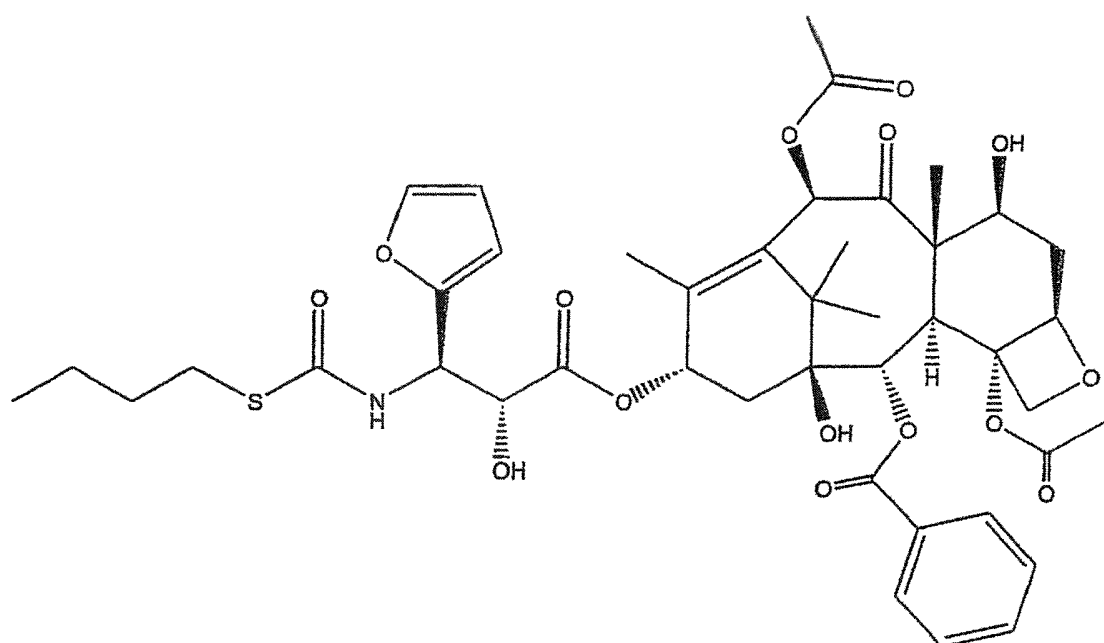


Figura 14

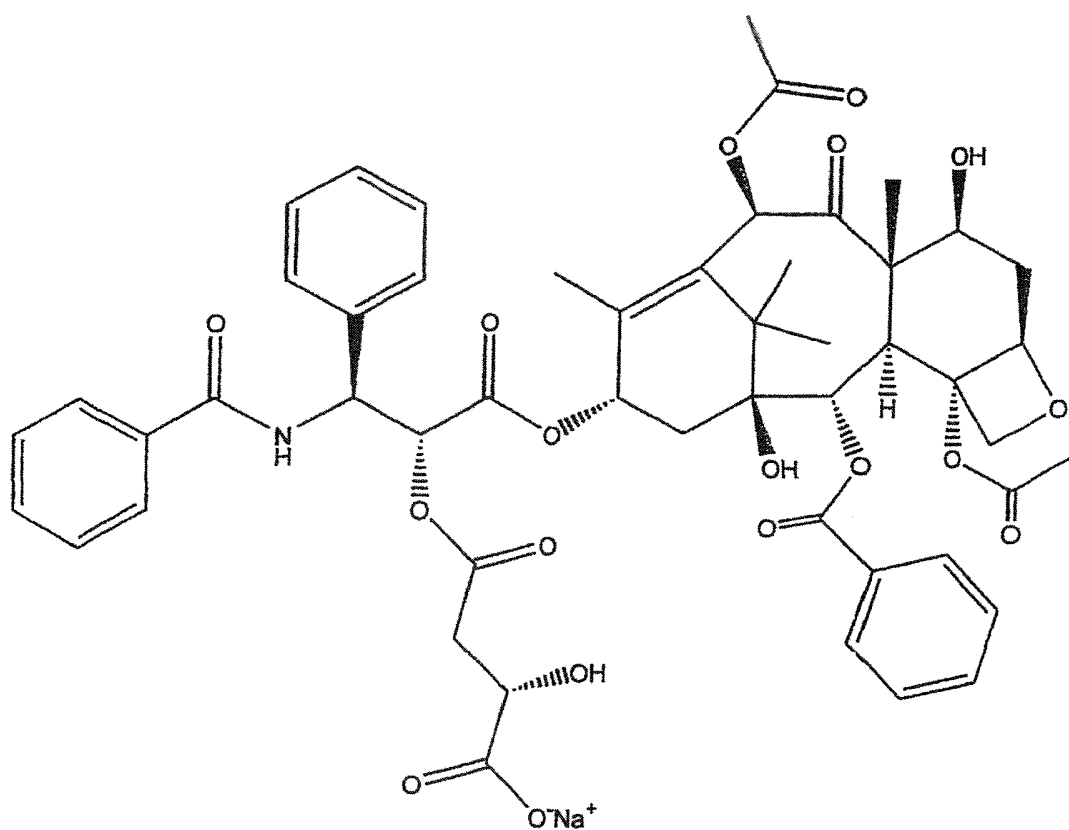


Figura 15

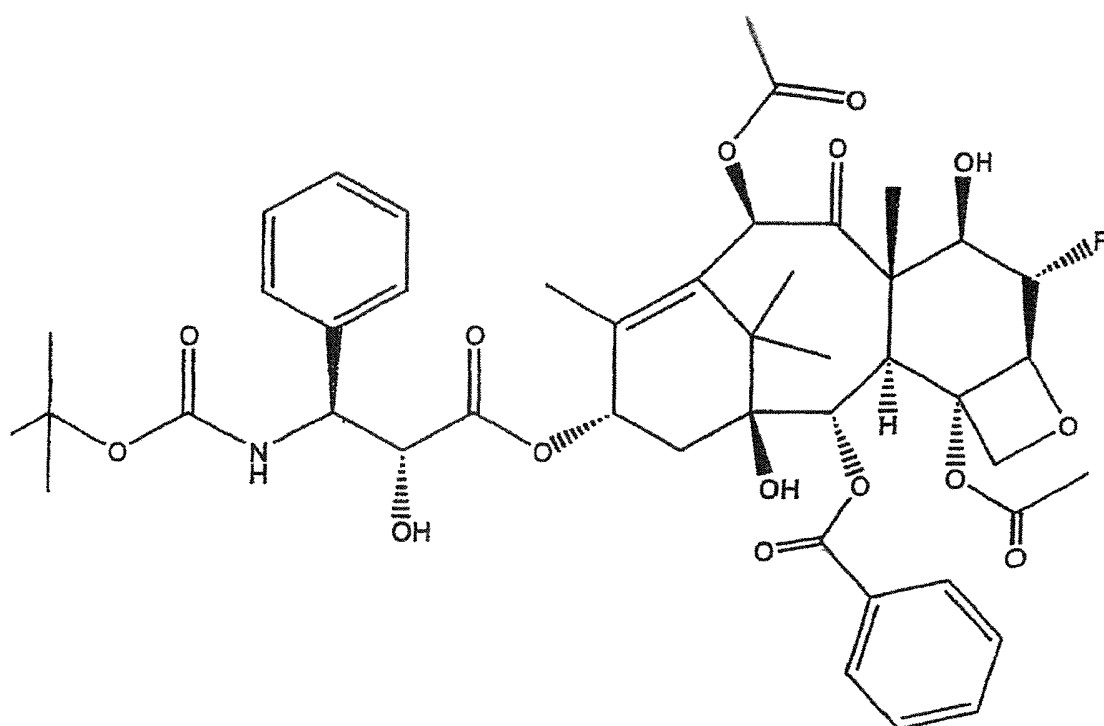


Figura 16

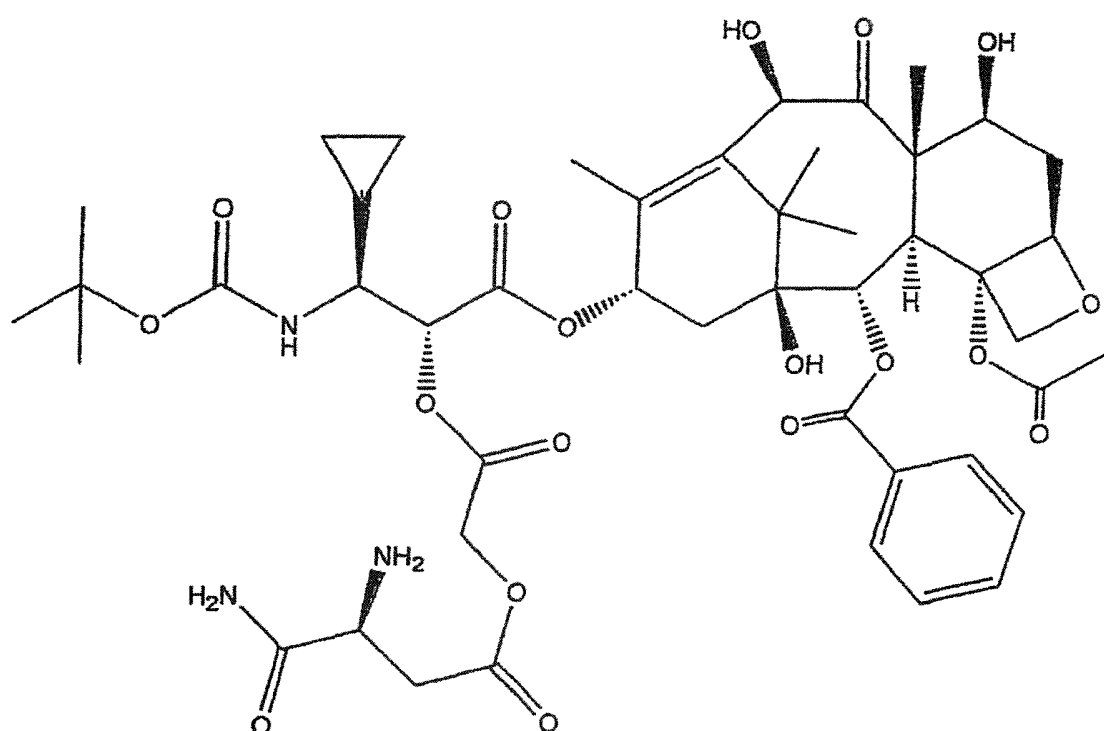


Figura 17

18/26

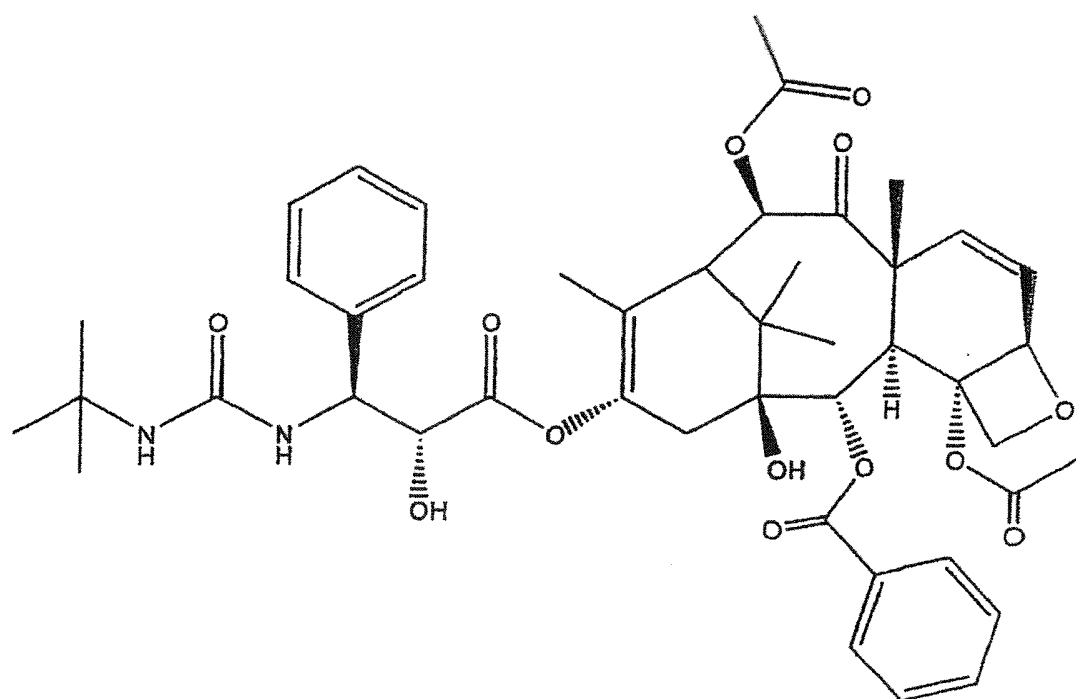


Figura 18

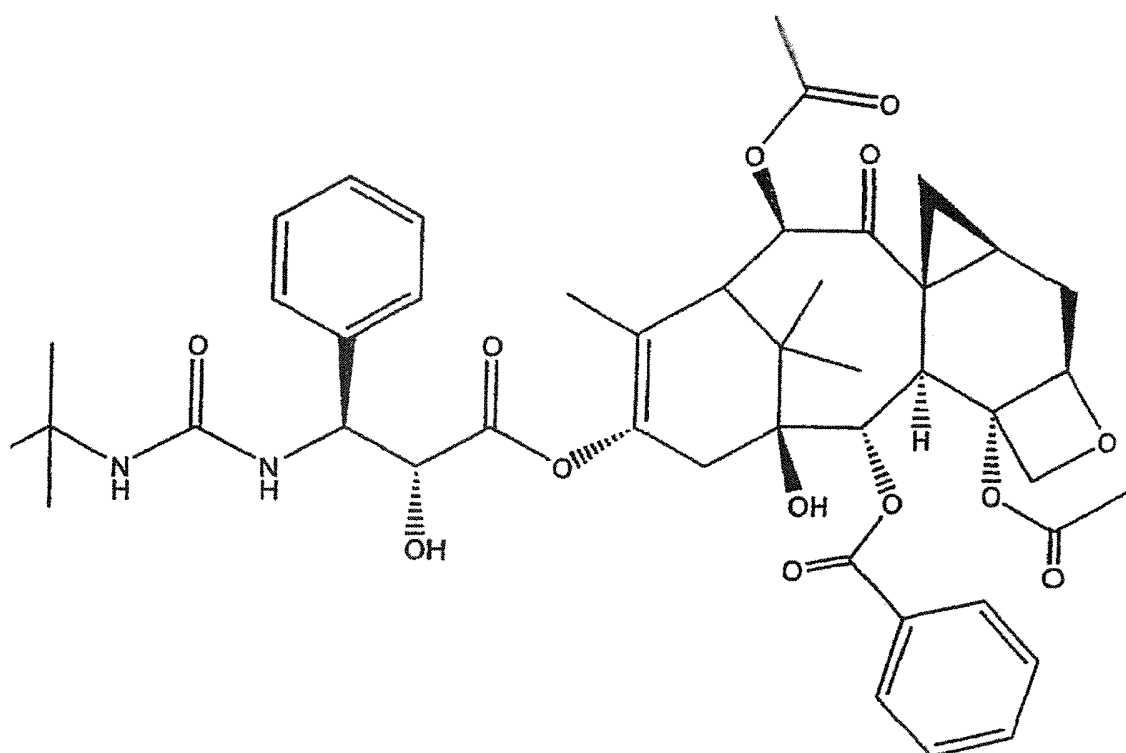


Figura 19

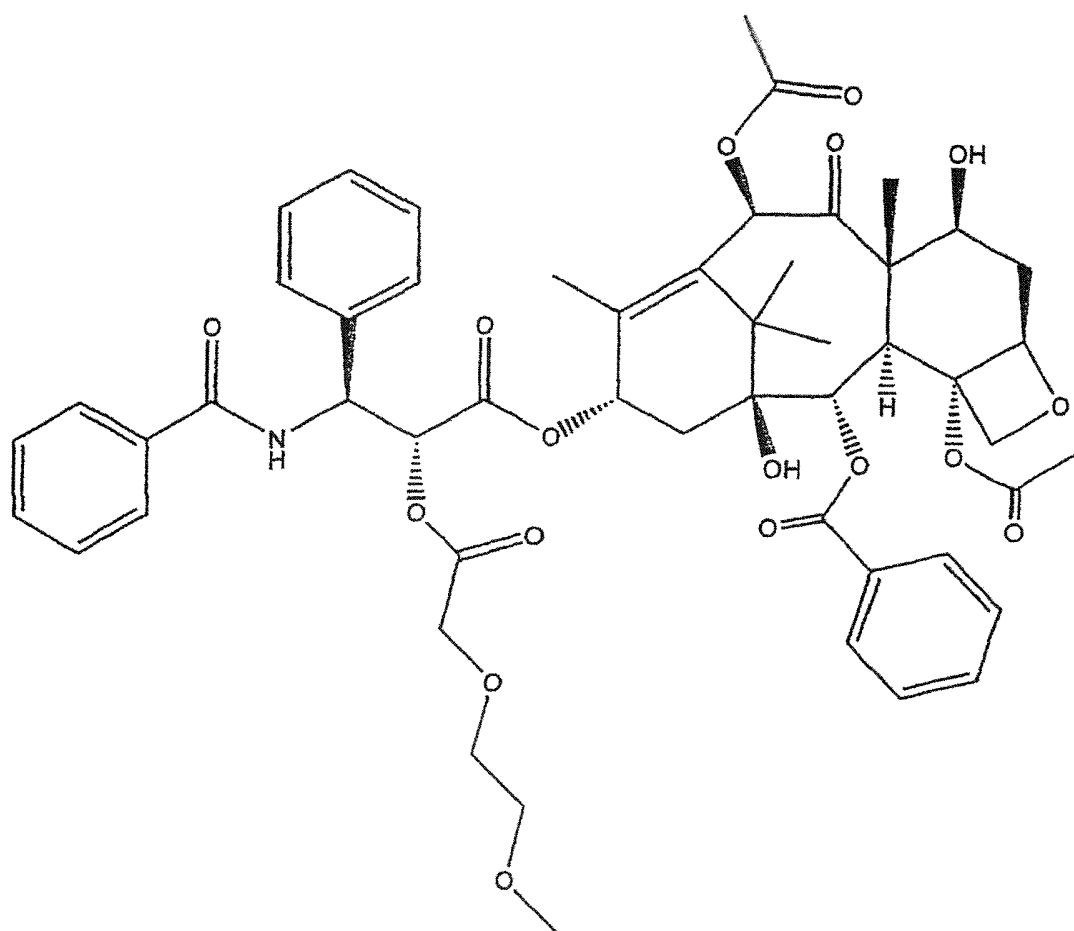


Figura 20

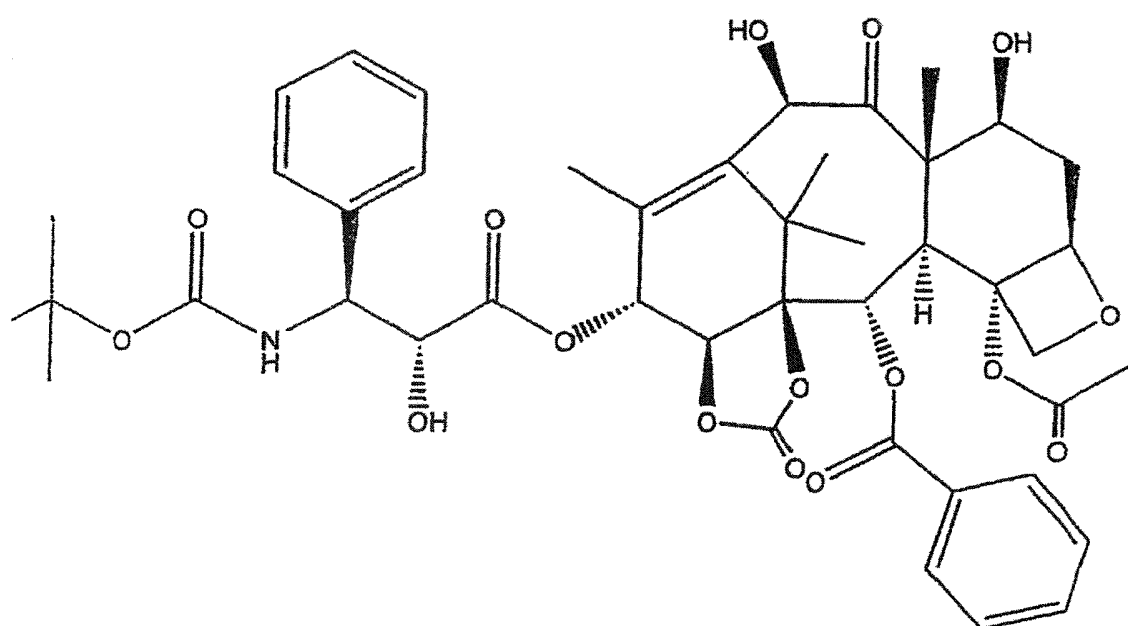


Figura 21

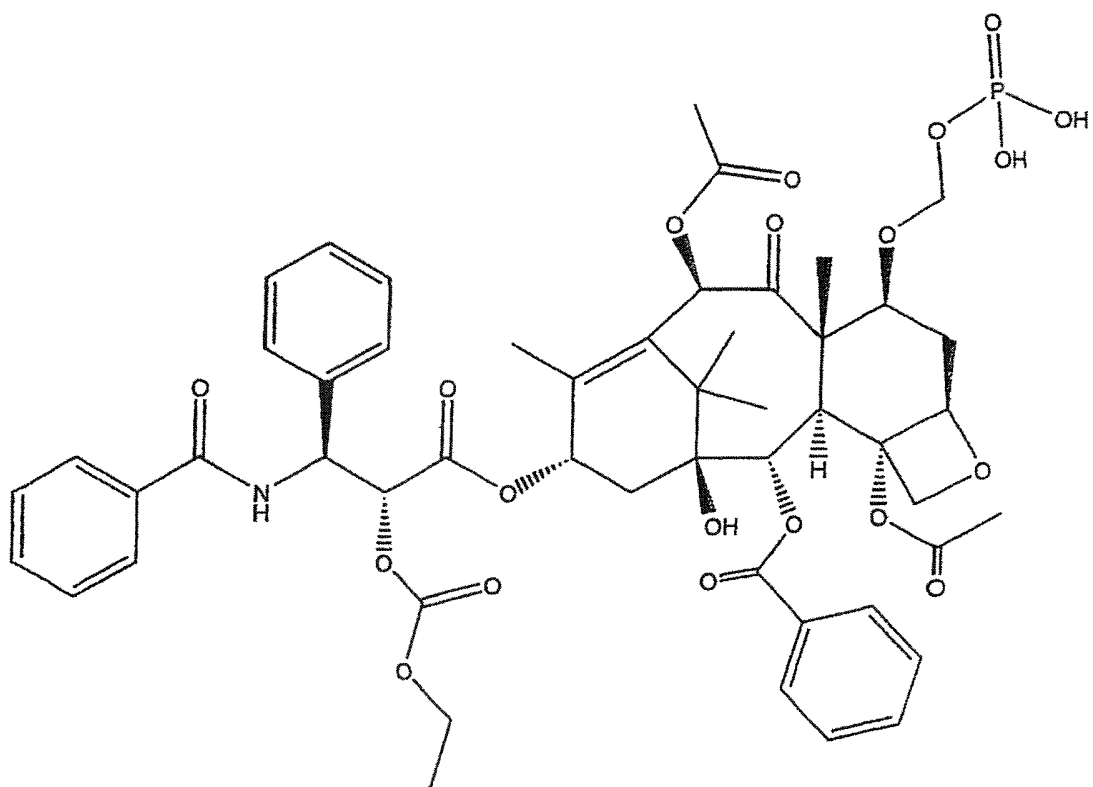


Figura 22

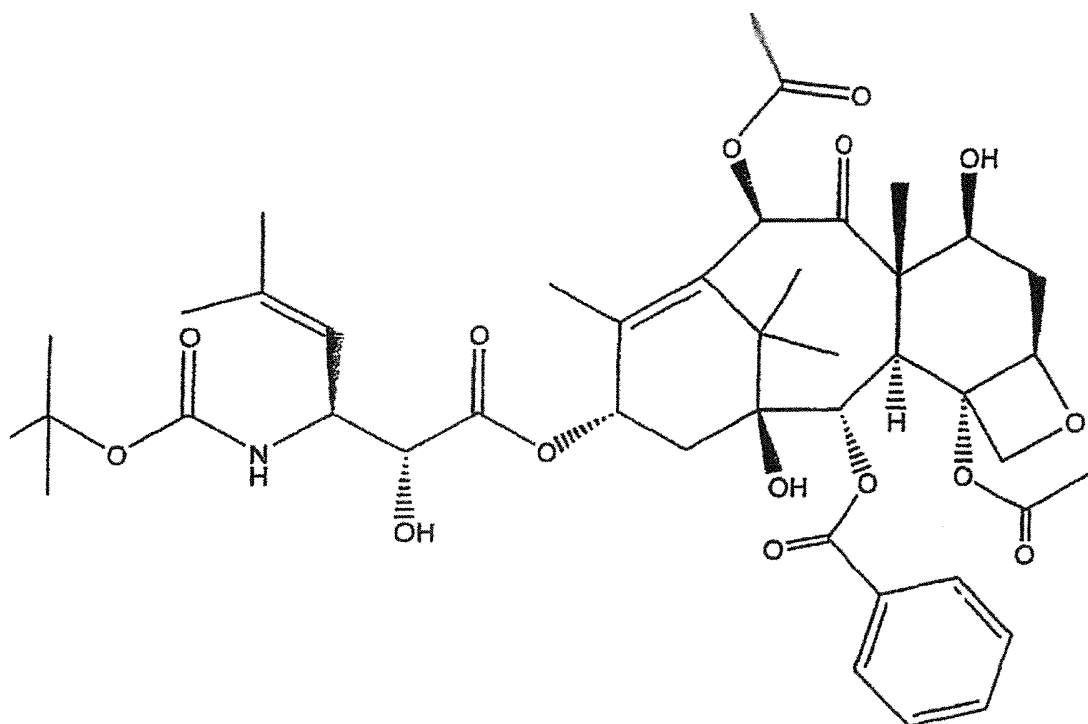


Figura 23

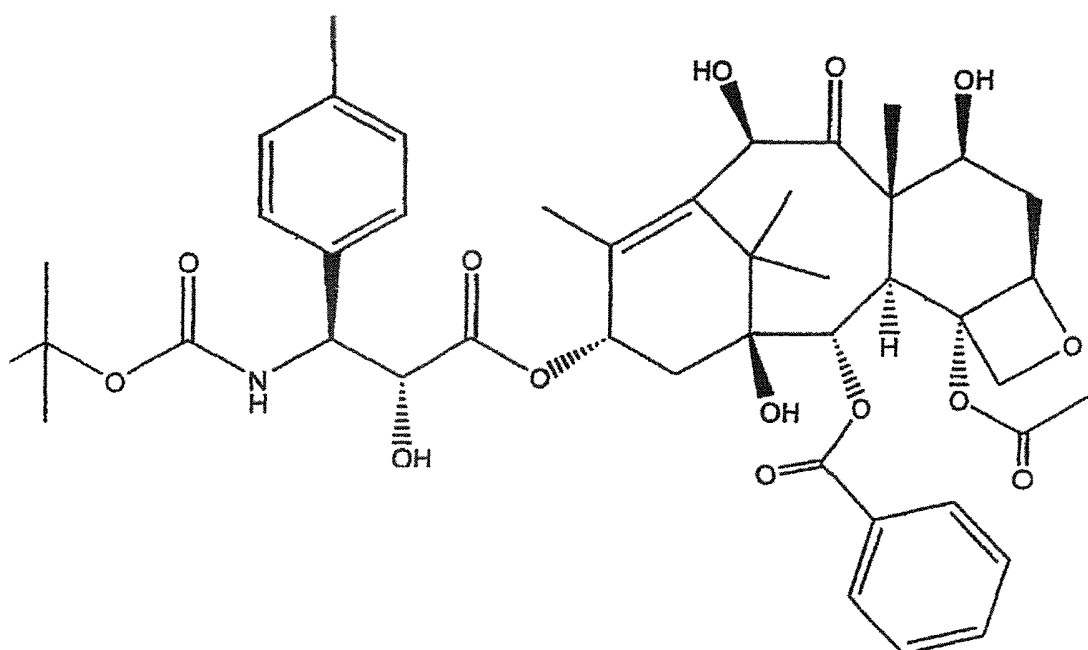


Figura 24

25/26

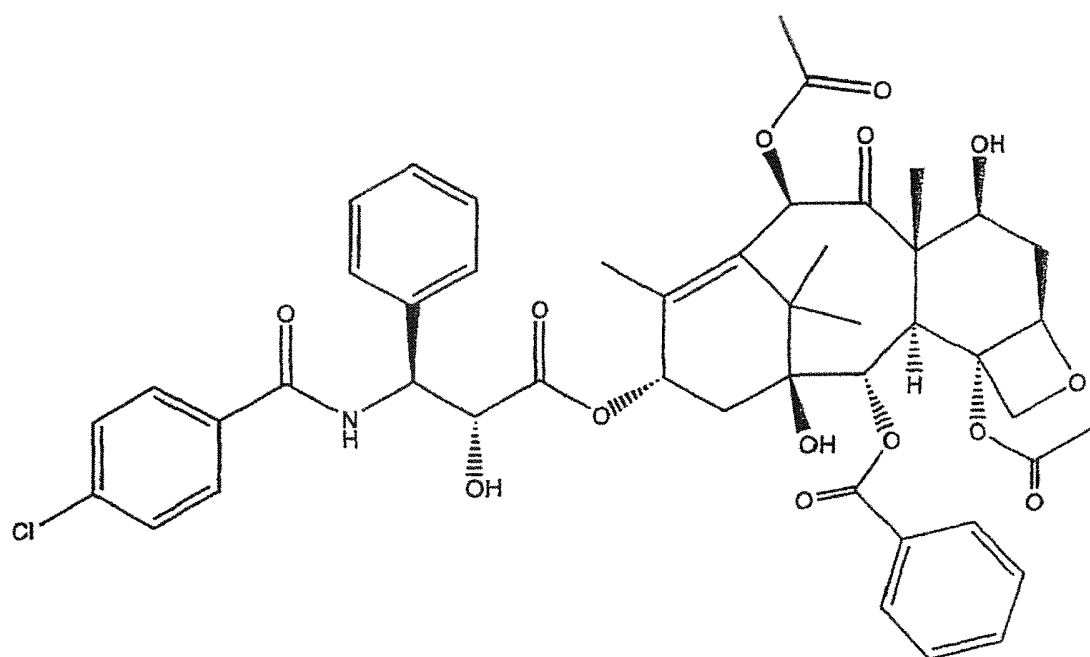


Figura 25

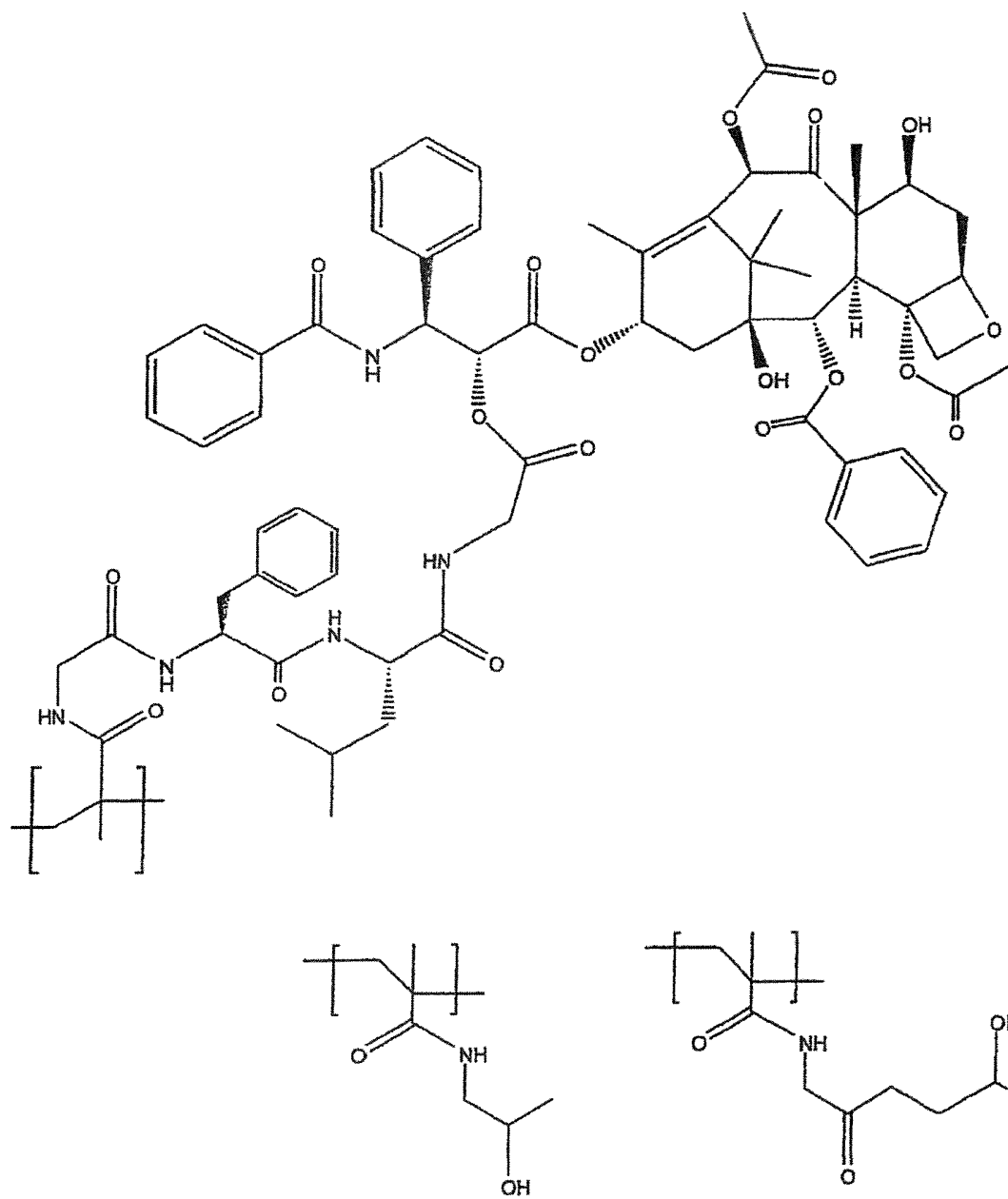


Figura 26