

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.04.05	(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. BOX 4000 PRINCETON, NJ 08543-4000 US
(30) Prioridade(s): 1998.04.21 US 82564 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.02.07	(72) Inventor(es): GREGORY D. VITE US GERHARD HOFLE DE SOONG-HOON KIM KIM US
(45) Data e BPI da concessão: 2009.07.08 137/2009	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 12,13-CICLOPROPANO-EPOTILONA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE 12,13-CICLOPROPANO-EPOTILONA"

A presente invenção refere-se a derivados de epotilona modificados na posição 12,13, a métodos de preparação dos derivados e a intermediários para os mesmos.

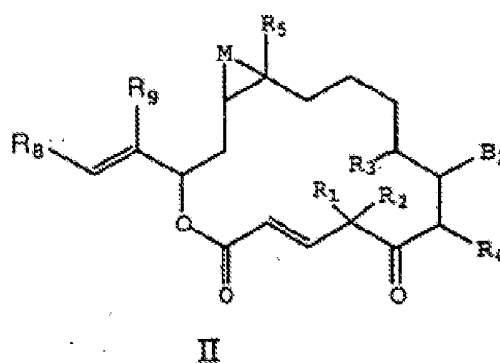
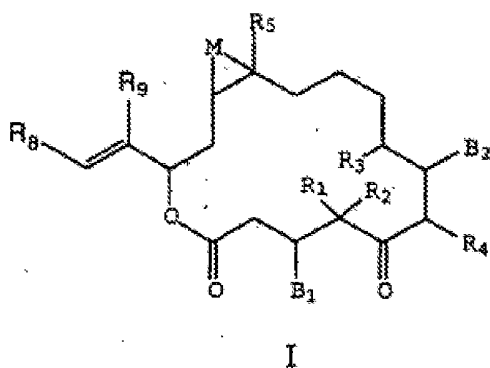
DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 12,13-CICLOPROPANO-EPOTILONA"

O pedido WO 98/25929 refere-se a certos análogos de epotilona. Diz-se que vários dos análogos têm uma actividade citotóxica superior em comparação com a epotilona A ou epotilona B tal como é demonstrado pela sua maior capacidade para induzir a polimerização e a estabilização de microtúbulos.

KC Nicolaou, et al. descrevem a síntese e as propriedades biológicas da cicilopropilepotilona A C12,13 e epotilonas relacionadas em *Chemistry & Biology*, 1998, Vol. 5, No. 7, páginas 365 a 372. Os compostos e vários outros análogos de epotilona foram escrutinados para avaliar a sua capacidade de induzir a polimerização de tubulina e morte de um número de células tumorais.

A presente invenção refere-se a compostos das fórmulas



onde

B_1 e B_2 são seleccionados a partir do grupo consistindo em H ou OR_6 ;

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são seleccionados a partir de H e alquilo inferior;

R_5 é seleccionado a partir do grupo consistindo em H, alquilo e alquilo substituído;

R_8 é 2-metil-4-tiazolil ou 2-metil-3-oxo-4-tiazolil;

R_9 é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_6 é hidrogénio ou alquilo;

M é $CR_{10}R_{11}$.

R_{10} e R_{11} são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo, heterociclo, $R_{12}C=O$, $R_{13}OC=O$, $R_{14}NHC=O$, hidroxil, O-alquilo, O-alquilo substituído e $NR_{15}R_{16}$;

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo, alquilo substituído, arilo, acilo e arilo substituído;

e quaisquer sais, solvatos ou hidratos dos
mesmos.

Cc1nc(C=C[C@@H]2C[C@H](OC(=O)C3[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](C)[C@@H]3O)[C@H](F)CC[C@H]2C)cs1
$$\mathbb{R} = \mathbb{H}$$
$$R = \text{Me}$$

Estão enunciados a seguir vários termos usados

para descrever esta invenção. Estas definições aplicam-se aos termos tal como são usados em toda esta especificação, salvo limitação em contrário em instâncias específicas, quer individualmente quer como parte de um grupo mais vasto.

O termo "alquilo" refere-se a grupos de hidrocarboneto insubstituído de cadeia linear ou ramificada de 1 até 20 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 7 átomos de carbono. A expressão "alquilo inferior" refere-se a grupos de alquilo insubstituído de 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "alquilo substituído" refere-se a um grupo de alquilo substituído por um até quatro substituintes seleccionados a partir de halo, fenilo, fenilo substituído, heterociclo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, cicloalquioxí, heterociclooxí, oxo, alcanóilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, aminas di-substituídas nas quais os 2 substituintes de amino são seleccionados a partir de alquilo, arilo ou aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino substituído, arilamino substituído, aralcanoilamino substituído, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido (por exemplo SO_2NH_2), sulfonamido substituído, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (por exemplo CONH_2), carbamilo substituído (por exemplo alquilo

CONH, arilo CONH, aralquilo CONH ou casos onde haja dois substituintes no azoto seleccionado a partir de alquilo, arilo ou aralquilo), alcóxicarbonilo, arilo, arilo substituído, guanidino e heterociclos tais como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo e afins. Onde atrás indicado onde o substituinte for mais substituído sê-lo-á por halogéneo, alquilo, alcoxí, arilo ou aralquilo.

O termo "halogéneo" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "arilo" refere-se a grupos de hidrocarboneto de aromático monocíclico ou bicíclico tendo 6 a 12 átomos de carbono na porção do anel, tais como grupos fenilo, naftilo, bifenilo e difenilo, cada um dos quais pode ser substituído.

O termo "aralquilo" refere-se a um grupo de arilo ligado directamente através de um grupo de alquilo, tal como benzilo.

O termo "arilo substituído" refere-se a um grupo de arilo substituído por um a quatro substituintes tais como alquilo, alquilo substituído, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxí, alcoxí, cicloalquiloxi, heterociclooxi, alcanóilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, hete-

rociclotio, ureído, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquil-sulfonilo, sulfonamido e ariloxi. O substituinte pode ser ainda substituído por halo, hidroxí, alquilo, alcoxi, arilo, arilo substituído, alquilo substituído ou aralquilo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a sistemas de anel de hidrocarboneto cíclico saturado, eventualmente substituído, contendo 1 a 3 anéis e 3 a 7 átomos de carbono por anel que podem ainda ser fundidos com um anel carbocíclico insaturado de C₃-C₇. Grupos exemplares incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclodecilo, ciclododecilo e adamantilo. Substituintes exemplares incluem um ou mais grupos de alquilo como atrás descritos, ou um ou mais grupos atrás descritos como substituintes de alquilo.

Os termos "heterociclo" e "heterocíclico" referem-se a um grupo cíclico de aromático ou não aromático, eventualmente substituído, completamente saturado ou insaturado, que é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros, ou tricíclico de 10 a 15 membros que tem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de azoto e de enxofre podem também ser eventualmente oxidados e os heteroátomos de azoto podem

também ser eventualmente quaternados. O grupo heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono.

Grupos monocíclicos heterocíclicos exemplares incluem pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, e-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridil, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, tetra-hidrotiopiranosulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-sulfóxido, tiomorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1, 1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiiranilo, triazinilo e triazolilo.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetra-hidro-isoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizininilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinil] ou furo[2,3-b]piridinil), di-hidro-iso-indolilo, di-hidroquinazolinilo (tal como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinilo), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo,

benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, di-hidrobenzofurilo, di-hidrobenzotienilo, di-hidrobenzotiopiranilo, di-hidrobenzotiopiraniilsulfona, di-hidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo e tienotienilo.

Substituintes exemplares incluem um ou mais grupos alquilo como atrás descritos ou um ou mais grupos atrás descritos como substituintes de alquilo. Também incluídos estão os heterociclos menores tais como epóxidos e aziridinas.

O termo "heteroátomos" inclui oxigénio, enxofre e azoto.

Os compostos de fórmulas I e II podem formar sais com metais alcalinos tais como sódio, potássio e lítio, com metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio, com bases orgânicas tais como diciclo-hexilamina, tributilamina, piridina e aminoácidos tais como arginina, lisina e afins. Esses sais podem ser obtidos, por exemplo, pela troca dos protões do ácido carboxílico, se contiverem um ácido carboxílico, em compostos de fórmulas I e II com o pretendido ião num meio em que o sal precipite ou num meio aquoso seguido por evaporação. Podem ser formados outros sais tal como sabem os especialistas na técnica.

Os compostos para as fórmulas I e II formam sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Esses sais incluem os que são formados com cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio, ácido metanossulfónico, ácido hidroxietanossulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido benzenossulfónico, ácido toluenossulfónico e vários outros (por exemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartaratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos e afins). Esses sais são formados pela reacção de um composto de fórmulas I e II numa quantidade equivalente do ácido num meio em que o sal precipite ou num meio aquoso seguido por evaporação.

Além disso, formam-se iões anfotéricos ("sais interiores").

Compostos das fórmulas I e II também podem ter formas de pró-fármaco. Qualquer composto que seja convertido *in vivo* para fornecer o agente bioactivo (isto é, o composto para as fórmulas I e II) é um pró-fármaco incluído no âmbito e espírito da invenção.

Por exemplo, os compostos de fórmula I e II podem formar uma porção de éster de carboxilato. Os ésteres de carboxilato são convenientemente formados pela esterificação de qualquer das funcionalidades do ácido carboxílico encontradas na(s) divulgada(s) estrutura(s) de anel.

Várias formas de pró-fármacos são bem conhecidas na técnica. Para exemplos desses derivados pró-fármaco, ver:

a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); e

e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984).

Deve ainda entender-se que os solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos de fórmulas I e II também estão incluídos no âmbito da presente invenção. Os métodos de dissolução são geralmente conhecidos na técnica.

Uso e Utilidade

Os compostos de fórmulas I e II são agentes estabilizadores dos microtúbulos. São portanto úteis no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo (mas não se limitando a) os seguintes:

- carcinoma, incluindo o da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, estômago, colo do útero, tiróide e pele; incluindo o carcinoma de células escamosas;

- tumores hematopoiéticos de linhagem linfática, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma sem ser de Hodgkins, linfoma de células pilosas e linfoma de Burketts;

- tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo as leucemias mielógenas agudas e crônicas e a leucemia promielocítica;

- tumores de origem mesenquimática, incluindo o fibrossarcoma e o rabdomiossarcoma;

- outros tumores, incluindo melanoma, seminoma tetratocarcinoma, neuroblastoma e glioma;

- tumores do sistema nervoso central e peri-

férico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;

- tumores de origem mesenquimática, incluindo fibrossarcoma, rabdomiossarcoma e osteossarcoma; e

- outros tumores, incluindo melanoma, xeroderma pigmentosum, ceratoacantoma, seminoma, cancro folicular da tiróide e teratocarcinoma.

Os compostos de fórmulas I e II também podem inibir a angiogenese tumoral, afectando por isso o desenvolvimento de tumores. Essas propriedades anti-angiogenese dos compostos de fórmulas I e II também podem ser úteis no tratamento de certas formas de cegueira relacionadas com a vascularização da retina, artrite, especialmente a artrite inflamatória, esclerose múltipla, retinose e psoríase.

Os compostos de fórmulas I e II podem induzir ou inibir a apoptose, um processo fisiológico de morte das células que é crítico para o desenvolvimento normal e a homeostase. As alterações das vias apoptóticas contribuem para a patogénese de uma variedade de doenças humanas. Compostos de fórmulas I e II, tais como moduladores de apoptose, serão úteis no tratamento de uma variedade de doenças dos seres humanos com aberrações em apoptose incluindo o cancro (particularmente, mas não se limitando a linfomas foliculares, carcinomas com mutações de p53,

tumores da mama, próstata e ovário, dependentes de hormonas, e lesões pré-cancerosas tais como a polipose adenomatosa familiar), infecções virais (incluindo mas não se limitando a herpesvírus, poxvirus, vírus de Epstein-Barr, vírus de Sindbis e adenovirus), doenças auto-imunes (incluindo mas não se limitando a lúpus eritematoso sistémico, glomerulonefrite imuno-mediada, artrite reumatóide, psoríase, doenças intestinais inflamatórias e diabetes *mellitus* auto-imune), perturbações neuro-degenerativas (incluindo mas não se limitando a: doença de Alzheimer, demência relacionada com SIDA, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, *retinitis pigmentosa*, atrofia muscular espinal e degeneração cerebelar), SIDA, síndromes mielodiplásicas, anemia aplásica, danos isquémicos associados a enfartes do miocárdio, trombose e danos de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado induzidas por toxinas ou induzidas por álcool, doenças hematológicas (incluindo mas não se limitando a anemia crónica e anemia aplásica), doenças degenerativas do sistema musculoesquelético (incluindo mas não se limitando a osteoporose e artrite), rinossinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças renais e dores provocadas por cancro.

Os compostos desta invenção também são úteis em combinação com conhecidos agentes e tratamentos anti-cancerígenos e citotóxicos, incluindo radiação. Se formulados como uma dose fixa, esses produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da gama de doseamento a

seguir descrita e o outro agente farmacêuticamente activo dentro da sua gama de doseamento aprovada. Os compostos de fórmulas I e II podem ser usados sequencialmente com agentes anti-cancerígenos ou citotóxicos e tratamento, incluindo radiação quando uma formulação de combinação for inadequada. Especialmente úteis são as combinações de medicamentos citotóxicos em que o segundo medicamento escolhido actua numa fase do ciclo celular, por exemplo, na fase S, diferente da dos presentes compostos de fórmulas I e II que exercem os seus efeitos na fase G₂-M.

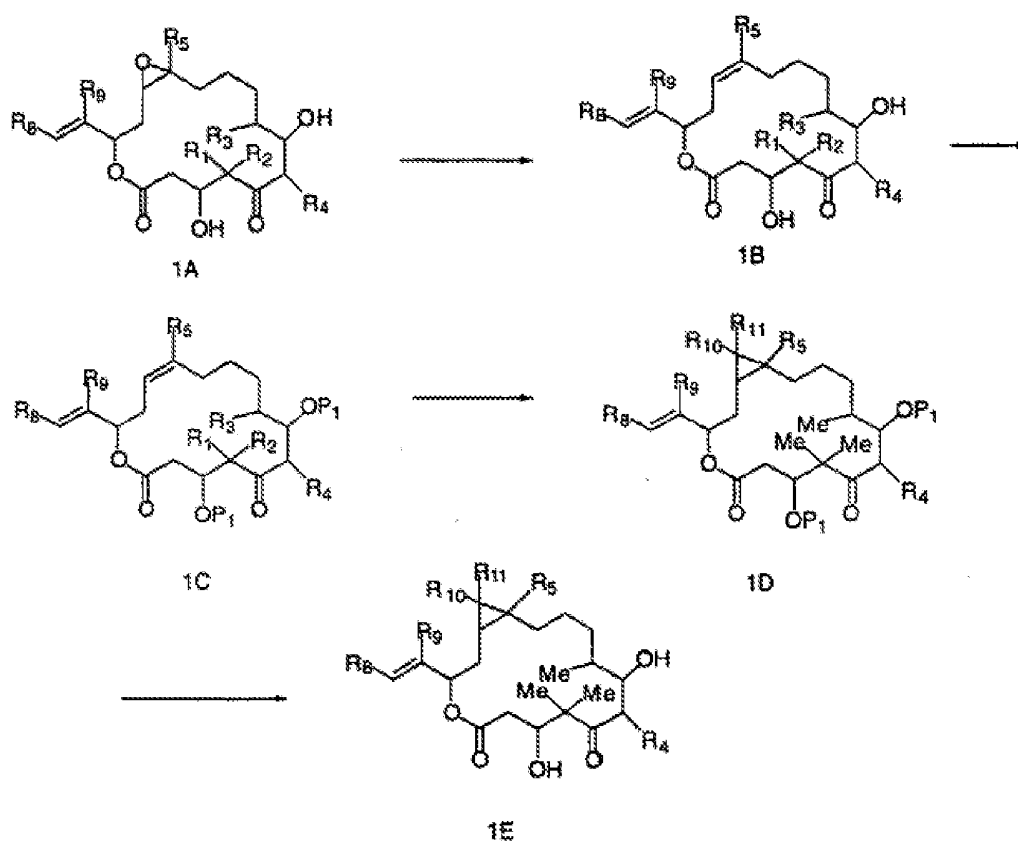
Os presentes compostos podem existir como isómeros múltiplos, ópticos, geométricos e estéreo. Todos esses isómeros e suas misturas na forma racémica estão abrangidos na presente invenção.

Os compostos desta invenção podem ser formulados com um veículo farmacêutico ou diluente para administração oral, intravenosa ou subcutânea. A composição farmacêutica pode ser formulada de maneira clássica usando veículos sólidos ou líquidos, diluentes e aditivos apropriados ao pretendido modo de administração. Oralmente, os compostos podem ser administrados na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós e afins. Os compostos são administrados numa gama de doseamento de cerca de 0,05 até 200 mg/kg/dia, preferivelmente menos de 100 mg/kg/dia, numa única dose ou em 2 a 4 doses divididas.

Métodos de Preparação

Os compostos de fórmulas I e II são preparados pelos seguintes esquemas.

Esquema 1



Os compostos de fórmula I podem ser preparados como delineados no Esquema 1. Um composto de fórmula 1B pode ser preparado a partir de uma epotilona de fórmula 1A por redução com um agente de redução tal como um "titanoceno reactivo" (Cp_2TiCl_2/Mg) ou metal de tungsténio ($WCl_6/n-BuLi$). Eventualmente, um composto de fórmula 1C, onde P_1 é um grupo protector de oxigénio, tal como trietilsililo, pode ser preparado a partir de um composto

de fórmula 1B por métodos conhecidos na técnica. Um composto de fórmula 1D, onde R₁₀ e R₁₁ são H, pode ser preparado a partir de um composto de fórmula 1C por adição de um grupo de carbeno de acordo com o método de Denmark (Denmark, S.E., et al., *J. Org. Chem.*, (1991) 56, 6974). Quando P₁ é um grupo protector de oxigénio, um passo de desprotecção que, por exemplo, quando P₁ for um grupo de trietilsililo, use fluoreto de hidrogénio em acetonitrilo ou fluoreto de tetra-n-butilamónio em THF ou ácido trifluoroacético em diclorometano, produz um composto de fórmula I (1E) onde R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são definidos como atrás descritos.

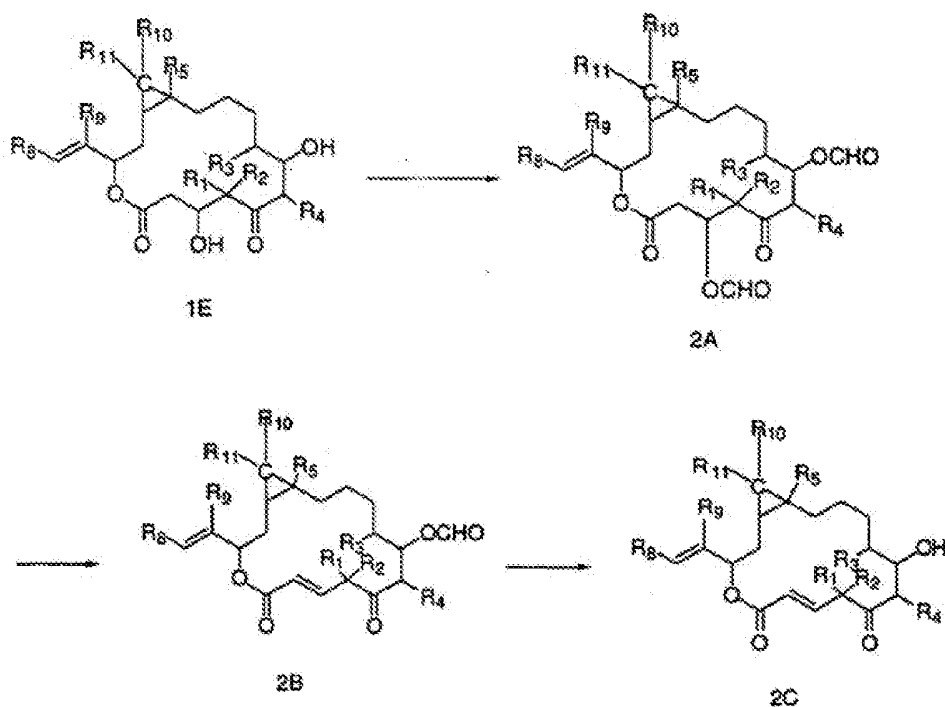
Alternativamente, um composto de fórmula 1B pode ser directamente convertido num composto de fórmula I (1E) sem usar grupos protectores de oxigénio (isto é, P₁ é H) usando o método atrás descrito para a conversão de 1C até 1D.

Alternativamente, um composto de fórmula 1B, ou eventualmente a sua forma protegida 1C, pode ser convertido até um composto de fórmula 1D onde R₁₀ e R₁₁ são halogéneo, tal como bromo, por tratamento com um di-halocarbeno que pode ser gerado, por exemplo, pela reacção de hidróxido de sódio e bromofórmio. A des-halogenação de um composto de fórmula 1D pode ser conseguida com um agente de redução tal como hidreto de tri-n-butilestanho para produzir um composto de fórmula I (1E). Se P₁ for um grupo protector de oxigénio, um passo de desprotecção que, por exemplo, quando P₁ for um grupo de trietilsililo, use fluoreto de hidro-

gênio em acetonitrilo ou fluoreto de tetra-n-butilamônio em THF ou ácido trifluoroacético em diclorometano, produz um composto de fórmula I (1E) onde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são definidos como atrás descritos.

Outros compostos de fórmula I (isto é, 1E onde R_{10} e R_{11} não são H ou halo) podem ser preparados a partir de um composto de fórmula 1C por reacção de um composto diazo e de um catalizador de metal de transição (Ver, por exemplo: Davies, H.M.L., et al., *J. Org. Chem.*, (1991) 56, 3817, e os métodos descritos em "The Chemistry of the Cyclopropyl Group" Partes 1 e 2, Z. Rappoport, Ed., John Wiley and Sons: Nova York (1987)).

Esquema 2



Os compostos de fórmula II podem ser preparados a partir de um composto de fórmula IE, onde B1 e B2 são grupos hidroxilo, tal como apresentados no Esquema 2. Um composto de fórmula 2A pode ser preparado a partir dos compostos de fórmula I por adição de grupos formilo usando condições padrão tais como ácido fórmico, anidrido acético de trietilamina em diclorometano. A eliminação de um composto de fórmula 2A usando 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno em diclorometano produz um composto de fórmula 2B. A desprotecção de um composto de fórmula 2B usando amónia em metanol produz um composto de fórmula II (2C).

A avaliação *in vitro* da actividade biológica dos compostos de Fórmulas I e II foi efectuada como segue:

Polimerização *in vitro* de Tubulina

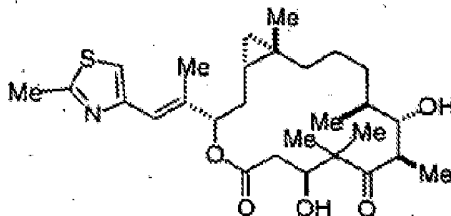
Preparou-se tubulina de mioleira de vitelo ciclada duas vezes (2X) segundo o processo de Williams e Lee (ver Williams, R.C., Jr., e Lee, J.C. "Preparation of tubulin from brain", *Methods in Enzymology* 85, Pt. D: 376-385, 1982) e armazenada em azoto líquido antes de ser usada. A quantificação da potência de polimerização da tubulina é conseguida segundo um processo modificado de Swindell, et al., (ver Swindell, C.S., Krauss, N.E., Horwitz, S.B., e Rngel, I. "Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and

variable C-2' configurations". *J. Med. Chem.* 34: 1176-1184, 1991). Estas modificações resultam, em parte, na expressão de potência da polimerização de tubulina como uma concentração efectiva para qualquer composto determinado. Para este método, adicionam-se diferentes concentrações de composto em tampão de polimerização (MES de 0,1M, EGTA de 1mM, MgCl_2 de 0,5 mM, pH 6,6) a tubulina em tampão de polimerização a 37°C em cavidades micro-cuvetes de um espectrofotómetro de UV Modelo Beckman DU 7400 (Beckman Instruments). É usada uma concentração final de proteína microtubular de 1,0 mg/ml e uma concentração do composto de geralmente 2,5, 5,0 e 10 μM . Os declives iniciais de alteração de OD medidos de 10 em 10 segundos foram calculadas pelo programa que acompanha o instrumento depois de terem sido definidos manualmente os tempos inicial e final da região linear que abrange pelo menos 3 pontos de tempo. Sob estas condições, as variâncias lineares eram geralmente de $<10^{-6}$, as curvas situavam-se na gama de 0,03 até 0,002 unidades de absorvência/minuto e a absorvência máxima era de 0,15 unidades de absorvência. A concentração eficaz ($\text{EC}_{0,01}$) é definida como a concentração interpolada capaz de induzir uma curva inicial cuja velocidade era de 0,01 OD/minuto e é calculada usando a fórmula: $\text{EC}_{0,01} = \text{concentração/curva}$. Os valores de $\text{EC}_{0,01}$ são expressos como a média com um desvio padrão obtido a partir de 3 diferentes concentrações. Os valores de $\text{EC}_{0,01}$ para os compostos nesta invenção situam-se na gama de 0,01-1000 μM .

Citotoxicidade (In-Vitro)

A citotoxicidade foi avaliada em células HCT-116 do carcinoma do cólon dos seres humanos por ensaio de MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfenil)-2H-tetrazólio, sal interior) tal como está relatado em T.L. Riss, et. al., "Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays", *Mol. Biol. Cell* 3 (Supl.): 184a, 1992. As células foram colocadas em placas de microtitulação de 96 cavidades a 4.000 células/cavidade e, 24 horas depois, os medicamentos foram adicionados e diluídos em série. As células foram incubadas a 37°C durante 72 horas, altura em que se adicionou o corante de tetrazólio, MTS a 333 µg/ml (concentração final), em combinação com o agente de acoplamento de electrões metossulfato de fenazina a 25 uM (concentração final). Uma enzima de desidrogenase em células vivas reduz o MTS até uma forma que absorve luz a 492 nM que pode ser quantificada espectrofotometricamente. Quanto maior for a absorvência tanto maior será o número de células vivas. Os resultados estão expressos como um IC₅₀, que é a concentração de medicamento necessária para inibir a proliferação de células (isto é, absorvência a 450nM) até 50% a das células de controlo não tratadas. Os valores de IC₅₀ para compostos desta invenção situam-se na gama de 0,01 - 1000 nM.

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção.

Exemplo 1

[1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16R*]]-7, 11-Di-hidroxi-8, 8, 10, 12, 16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]heptadecano-5, 9-diona

A. [4S-[4R*, 7S*, 8R*, 9R*, 16R* (E)]]-4, 8-Di-hidroxi-5, 5, 7, 9, 13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclo-hexadeceno-2, 6-diona.
[Epotilona D]

A THF anidro (5 ml) a -78°C sob árgon adicionou-se WCl_6 (198 mg, 0,5 mmol) seguido pela adição de $n\text{BuLi}$ (0,625 ml de solução de 1,6 M em hexanos, 1,0 mmol). Permitiu-se que a mistura de reacção aquecesse até temperatura ambiente durante um período de 20 min. Uma alíquota (0,50 ml, 0,05 mmol) do reagente de tungsténio foi removida e adicionada à epotilona B (9,0 mg, 0,018 mmol) sob árgon e a mistura de reacção foi agitada durante 15 min. Então, a reacção foi temperada pela adição de NaHCO_3 saturado (1 ml). A reacção foi extraída com EtOAc (3 x 1 ml). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi cromatografado com 35% de EtOAc /hexanos para produzir o composto A (7,0 mg, 0,014 mmol) num rendimento de 80%. m/z : 492,3 $(\text{M}+\text{H})^+$.

B. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,16R*(E)]]-4,8-Bistrietilsililoxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclo-hexadeceno-2,6-diona. [Epotilona D de Bis-Trietilsililo]

A uma solução de composto A (30 mg, 0,061 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1,25 mL) sob árgon adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,92 mmol, 15 eq) seguido por cloreto de trietilsililo (0,10 mL, 0,61 mL, 10 eq). A mistura de reacção foi agitada durante 18 h. A mistura de reacção foi arrefecida até 0°C e, então, adicionou-se 2,6-lutidina (0,021 mL, 0,18 mmol, 3 eq) seguido por sulfonato de trietilsililtrifluorometano (0,056 mL, 0,24 mmol, 4 eq). A mistura de reacção foi agitada durante 0,5 h e, então, foi vertida para dentro de uma mistura a 1:1 de H₂O/NaHCO₃ saturada (1 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Os orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados, e os voláteis foram removidos. O resíduo foi cromatografado com 1% de ET₂O/CH₂Cl₂ para produzir 35 mg de composto B (rendimento de 80%) como um vidro transparente. *m/z*: 720,5 (M+H)⁺.

C. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16R*]]-7,11-Di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

A uma solução de dietilzina (0,24 mL de 1,0 M em heptano, 0,24 mmol, 5 eq) em 1,2-dicloroetano (1,5 mL) a

-15°C sob árgon adicionou-se cloro-iodometano (0,035 mL, 0,48 mmol, 10 eq) e a mistura foi agitada durante 10 min. Uma solução de composto B (35 mg, 0,048 mmol) em 1,2-dicloroetano (0,40 mL) foi adicionada lentamente e a mistura de reacção foi agitada durante 1,5 h. A reacção foi temperada por adição de NH₄Cl saturado (1,5 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). Os orgânicos combinados foram secos (Na₂SO₄), filtrados, e os voláteis foram removidos em vácuo. Adicionou-se ao resíduo 15% de ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ (0,50 mL) e a mistura de reacção foi agitada durante 15 min. Os voláteis foram removidos sob uma corrente de ar e o resíduo foi cromatografado com 70% de EtOAc/hexanos para produzir 2,2 mg do composto do título (rendimento de 10% - dois passos) como uma película branca; *m/z*: 506,3 (M+H)⁺.

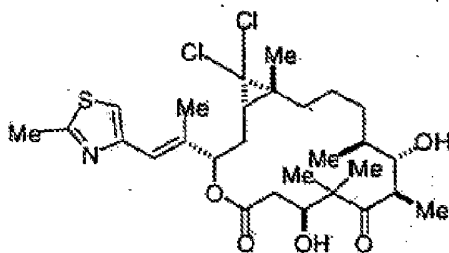
Alternativamente, adicionou-se hidróxido de sódio (0,3 ml de solução a 50% em H₂O) ao composto 1B (109 mg, 0,15 mmol), PhCH₂(CH₃CH₂)₃NCI (0,7 mg, 0,002 mmol) e EtOH (0,03 ml) em CHBr₃ (1,0 ml). A mistura resultante foi aquecida a 40°C durante 2 h. A mistura de reacção castanha foi diluída com H₂O (30 ml), extraída com CH₂Cl₂ (3x30 ml), seca sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia "flash" (gradiente progressivo: 5 até 25% de Et₂O/hexanos) para produzir um intermediário de dibromociclopropano como um óleo castanho claro (40 mg, rendimento de 30%). (M+H)⁺ 892,3.

Adicionou-se Bu₃SnH (3,4 mmol, 0,91 ml) ao intermediário de dibromociclopropano (0,34 mmol, 305 mg) e

2,2-azobisisobutironitrilo (0,034 mmol, 6 mg) em hexanos (7,0 ml). A mistura de reacção foi aquecida a 70°C durante 5 h. A mistura de reacção foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" (gradiente progressivo: hexanos até 20% Et₂O/hexanos) para produzir um intermediário de ciclopropano reduzido como uma película transparente (228 mg, 91%), (M+H)⁺ 734,7.

O anterior intermediário de ciclopropano (0,31 mmol, 228 mg) foi dissolvido em CF₃CO₂H/CH₂Cl₂ (solução de 20% em volume, 10 ml) e agitado a -15°C durante 1,5 h. A mistura de reacção foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" (70% EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título como um óleo transparente (111 mg, 71%). (M+H)⁺ 506,3. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,04(s, 1H), 6,64(s, 1H), 5,16 (dd, J=8,0, 3,4 Hz, 1H), 4,17(dd, J=9,5, 2,8 Hz, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,23 (dq, J=6,7, 4,5 Hz, 1H), 2,79(s, 3H), 2,52(dd, J=15,1, 9,7 Hz, 1H), 2,41(dd, J=15,2, 2,9Hz, 1H), 1,98-2,02(m, 1H), 2,00(s, 3H), 1,63-1,73(m, 1H), 1,40-1,58(m, 5H), 1,36(s, 3H), 1,20-1,33(m, 1H), 1,11-1,17(m, 1H), 1,15(d, J=6,8 Hz, 3H), 1,08(s, 3H), 0,96(d, J=7,0 Hz, 3H), 0,94(s, 3H), 0,40-0,54(m, 1H), 0,37 (dd, J=8,8, 4,1 Hz, 1H), -0,14-(-0,10) (m, 1H).

Exemplo 2



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dicloro-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

A. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dicloro-7,11-bis(trietilsililoxi)-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.

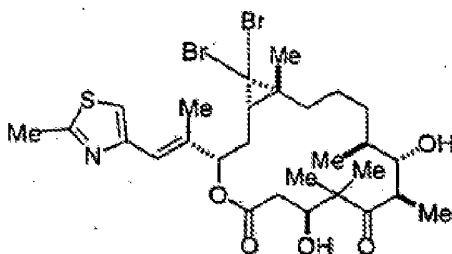
Adicionou-se hidróxido de sódio (1,7 ml de solução a 50% em H₂O) ao composto 1B (1,04 g, 1,44 mmol), cloreto de benziltriethylamónio (7 mg, 0,03 mmol), e EtOH (0,06 ml) em CHCl₃ (11 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reacção castanha foi diluída com H₂O (60 ml), extraída com CH₂Cl₂ (3x50 ml), seca sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia "flash" (gradiente progressivo: hexanos até 8% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto A como um óleo castanho claro (361 mg, 31% de rendimento). (M+H)⁺ 804,5.

B. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dicloro-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.

O composto A (0,27 mmol, 220 mg) em CF₃CO₂H/CH₂Cl₂

(20% de solução em volume, 10 ml) foi agitado a -15°C durante 1,5 h. A mistura de reacção foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" (70% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título como um óleo castanho claro (126 mg, 81%). $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 574,4.

Exemplo 3



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dibromo-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

A. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dibromo-7,11-bistrietilsililoxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

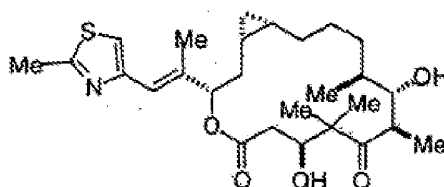
Adicionou-se hidróxido de sódio (0,3 ml de solução a 50% em H_2O) ao composto 1B (109 mg, 0,15 mmol), cloreto de benziltriethylamónio (0,7 mg, 0,002 mmol) e EtOH (0,03 ml) em CHBr_3 (1,0 ml). A mistura resultante foi aquecida a 40°C durante 2 h. A mistura de reacção castanha

foi diluída com H₂O (30 ml), extraída com CH₂Cl₂ (3x30 ml) e seca sobre Na₂SO₄. Os extractos orgânicos foram concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (gradiente progressivo: 5 até 25% de Et₂O/hexanos) para produzir o composto A como um óleo castanho claro (40 mg, 30% de rendimento). (M+H)⁺ 892,3.

B. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dibromo-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo-[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

O composto A (0,0045 mmol, 4 mg) em CF₃CO₂H/CH₂Cl₂ (solução de 15% em volume, 10 ml) foi agitado a -15°C durante 1,5 h. A mistura de reacção foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" (70% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título como um óleo transparente (2 mg, 66%). (M+H)⁺ 664,2.

Exemplo 4



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16R*]]-7,11-Di-hidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

**A. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,16R*(E)]]-4,8-Di-hidroxi-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclo-hexadeceno-2,6-diona.
[Epotilona C]**

A um balão de duas tubuladuras foram adicionadas pedaços de aparas de magnésio cortadas (24 mg, 1,0 mmol). O balão foi seco à chama sob vácuo e arrefecido sob árgon. Adicionou-se dicloreto de bis(ciclopentadienil)titânio (250 mg, 1,0 mmol) seguido por THF anidro (5 mL). A suspensão agitada foi evacuada com vácuo reduzido e encheu-se novamente o balão de reacção com árgon. A suspensão vermelha escureceu, passando a um verde-escuro homogéneo passada 1,5 h, tendo quase todo o metal de magnésio sido consumido. Foi removida uma alíquota (3,5 mL, 0,70 mmol, 3,5 eq) e foi arrefecida até -78°C sob árgon. A esta solução foi adicionada epotilona A (99 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq). A mistura de reacção foi aquecida até temperatura ambiente e foi agitada durante 15 min. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi cromatografado duas vezes sobre sílica (25 g), eluindo com 35% de EtOAc/hexanos para produzir 76 mg (80%) de composto A como um óleo viscoso amarelo pálido.

B. [4S-[4R*,7S*,8R*,9R*,16R*(E)]]-4,8-Bis(t-butildimetilsililoxi)-5,5,7,9-tetrametil-16-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-1-oxa-13(Z)-ciclo-hexadeceno-2,6-diona.

Adicionou-se trifluorometanossulfonato de *terc*-butildimetilsililo (0,1 ml, 0,43 mmol) ao composto A (76 mg, 0,16 mmol) e 2,6-lutidina (0,074 ml, 0,64 mmol) em CH₂Cl₂ (2,5 ml). A mistura de reacção foi agitada a -20°C durante 30 min. e foi temperada com H₂O (10 ml). A mistura de reacção foi extraída com CH₂Cl₂ (2x10 ml), seca sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia "flash" (10% EtOAc/hexanos) para produzir o composto B como um sólido branco (89 mg, 79%). (M+H)⁺ 706,2.

C. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-Dibromo-7,11-bis(t-butildimetilsililoxi)-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona.

A uma solução de composto B (85 mg, 0,12 mmol) em CHBr₃ (1,0 ml) adicionou-se cloreto de benziltriethylamónio, (3,0 mg, 0,013 mmol), EtOH (0,010 mL) e, então, 50% de NaOH (aq) (0,17 ml 3,2 mmol). A mistura de reacção foi agitada vigorosamente a 50°C durante 48 h, arrefecida até temperatura ambiente e, então, foi directamente cromatografada (7% EtOAc/hexanos) para produzir o composto C (15 mg, 14%) como um sólido amarelo pálido. (M+H)⁺ 878.

D. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16R*]]-7,11-Bis(t-butildimetilsililoxi)-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona.

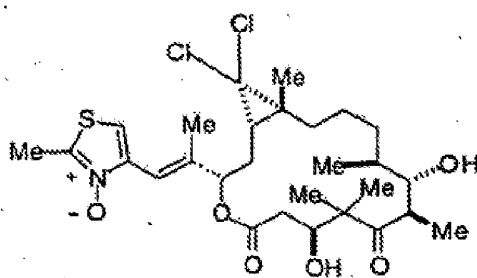
A uma solução de composto C (11,5 mg, 0,013 mmol) em hexanos (0,20 ml) adicionou-se hidreto de tributil-estanho (0,021 ml, 0,080 mmol) seguido por 2,2-azobis-isobutironitrilo (0,0013 mmol, <1 mg). A mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 2 h. A mistura de reacção foi arrefecida até temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob uma corrente de ar e o resíduo foi cromatografado (0 até 8% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto D (7,2 mg, 77%) como um óleo transparente. (M+H)⁺ 720.

E. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16R*]]-7,11-Di-hidroxi-8,8,10,12-tetrametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona.

Ao composto D (7,1 mg, 0,0099 mmol) a -15°C adicionou-se 20% de ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ (0,30 mL). A mistura de reacção foi aquecida até 0°C e foi agitada durante 2 h. Os voláteis foram removidos sob uma corrente de ar e o resíduo foi cromatografado com 40% de EtOAc/hexanos para produzir o composto do título (4,3 mg, 89%) como um óleo viscoso, transparente. (M+H)⁺ 492. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6,93 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,25 (dd, J=9,2, 3,6 Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (dd, J=15,0, 9,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, J=15,0, 3,4 Hz, 1H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 3H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,14 (d, J=7,0

Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 1H), 0,97 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,57-0,72 (m, 3H), -0,33 (dd, J=9,7, 5,3 Hz, 1H).

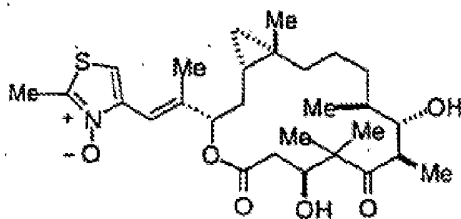
Exemplo 5



[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-17-

Dicloro-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-3-oxo-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

Adicionou-se ácido m-cloroperoxibenzóico (1,5 mmol, 260 mg) ao composto 2B (303 mg, 0,53 mmol) em CH₂Cl₂ (12 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h. A mistura de reacção foi lavada com NaHCO₃ (2x50 ml), Na₂SO₃ (solução de 2x50 ml de 50 mg/ml), H₂O (2x50 ml) e, então, foi seca sobre Na₂SO₄. Os extractos orgânicos foram concentrados e o resíduo foi purificado usando HPLC (coluna YMC ODS de 500x30 mm, 15 a 100% de solvente B durante 50 min.; solvente A: 10-90, H₂O:CH₃CN; solvente B: 90:10, H₂O:CH₃CN; fluxo: 20 ml/min) para produzir o composto do título como um sólido branco (91 mg, 27%). (M+H)⁺ 590,2.

Exemplo 6

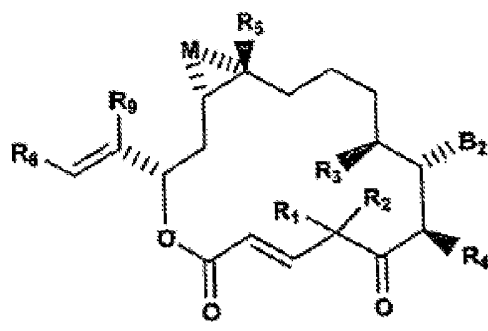
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16R*]]-7,11-Di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-3-oxo-4-tiazolil)etenil]-4-oxabicciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona

Adicionou-se ácido m-cloroperoxibenzóico (0,013 mmol, 2,2 mg) ao composto 1C (3 mg, 0,006 mmol) em CH₂Cl₂ (0,15 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 2,5 h. A mistura de reacção foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" (2% de MeOH/CHCl₃) para produzir o composto do título (1,0 mg, 32%) como um sólido branco. (M+H)⁺ 522,3.

Lisboa, 10 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto das fórmulas



OU

III

onde

B_1 e B_2 são seleccionados a partir do grupo
consistindo em H ou OR_6 ;

R_1, R_2, R_3 e R_4 são seleccionados a partir de H e alquilo inferior;

R₅ é seleccionado a partir do grupo consistindo em H, alquilo e alquilo substituído;

R₈ é 2-metil-4-triazolil ou 2-metil-3-oxo-4-triazolil;

R₉ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_6 é hidrogénio ou alquilo;

M é $CR_{10}R_{11}$;

R_{10} e R_{11} são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo, heterociclo, $R_{12}C=O$, $R_{13}OC=O$, $R_{14}NHC=O$, hidroxil, O-alquilo, O-alquilo substituído e $NR_{15}R_{16}$;

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{17} , R_{18} e R_{19} são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, alquilo, alquilo substituído, arilo, acilo e arilo substituído;

R_{16} é seleccionado a partir do grupo consistindo em H, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo, heterociclo, $R_{17}C=O$, $R_{18}OC=O$, $R_{19}SO_2$, hidroxil, O-alquilo e O-alquilo substituído;

onde o termo "alquilo" se refere a grupos de hidrocarboneto insubstituído de cadeia linear ou ramificada de 1 até 20 átomos de carbono;

o termo "alquilo inferior" se refere a grupos de alquilo insubstituído de 1 até 4 átomos de carbono;

o termo "alquilo substituído" se refere a um grupo de alquilo substituído por um até quatro subs-

tituintes seleccionados a partir do grupo consistindo em halo, fenilo, fenilo substituído, heterociclo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanóilo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amins di-substituídas em que os dois substituintes de amino são seleccionados a partir de alquilo, arilo ou aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino substituído, arilamino substituído, aralcanoilamino substituído, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido substituído, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo substituído, alcoxycarbonilo, arilo, arilo substituído, guanidino e heterociclos, quando atrás indicado onde o substituinte for mais substituído, sê-lo-á por halogéneo, alquilo, alcoxi, arilo ou aralquilo;

o termo "halogéneo" ou "halo" se refere a flúor, cloro, bromo ou iodo;

o termo "arilo" se refere a grupos de hidrocarboneto de aromático monocíclico ou bicíclico tendo 6 a 12 átomos de carbono na porção de anel, que podem ser substituídos;

o termo "arilo substituído" se refere a um grupo de arilo substituído por um até quatro substituintes

seleccionados a partir do grupo consistindo em alquilo, alquilo substituído, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, alcanóilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureído, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido e ariloxi, podendo o substituinte ser ainda substituído por halo, hidroxí, alquilo, alcoxi, arilo, alquilo substituído ou aralquilo;

o termo "aralquilo" se refere a um grupo de arilo directamente ligado através de um grupo de alquilo;

o termo "cicloalquilo" se refere a sistemas de anel de hidrocarboneto cíclico saturados, eventualmente substituídos, contendo 1 a 3 anéis e 3 a 7 carbonos por anel que podem ser ainda fundidos com um anel carbocíclico de C₃₋₇ insaturado, onde os substituintes incluem um ou mais grupo(s) alquilo como atrás descrito(s), ou um ou mais grupos atrás descritos como substituintes de alquilo;

os termos "heterocíclico" e "heterociclo" se referem a um grupo cíclico de aromático ou não aromático, eventualmente substituído, completamente saturado ou insaturado, que é um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros, ou tricíclico de 10 a 15 membros, o qual tem pelo menos um heteroátomo em pelo

menos um anel contendo um átomo de carbono, sendo que cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2 ou 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e átomos de enxofre, onde os heteroátomos de azoto e de enxofre também podem ser eventualmente oxidados e os heteroátomos de azoto também podem eventualmente ser quaternizados, o grupo heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono, os substituintes são um ou mais grupos de alquilo tal como atrás descritos, um ou mais grupos atrás descritos como substituintes de alquilo, epóxidos e aziridinas; e

o termo "heteroátomo" se refere a oxigénio, enxofre ou azoto;

e quaisquer sais, solvatos ou hidratos dos mesmos.

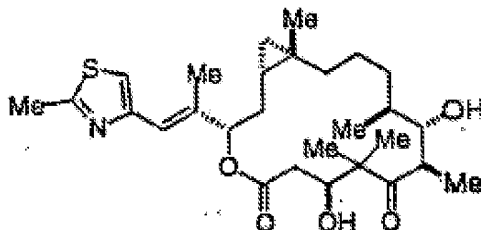
2. O composto de reivindicação 1 onde R_5 é hidrogénio ou metilo.

3. O composto de reivindicação 2 onde R_{10} e R_{11} são halogéneo.

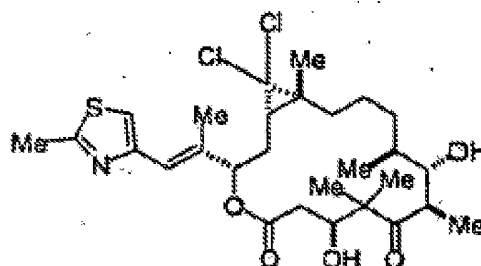
4. O composto de reivindicação 3 onde R_{10} e R_{11} são cloro ou bromo.

5. O composto de reivindicação 1 onde M é CH_2 .

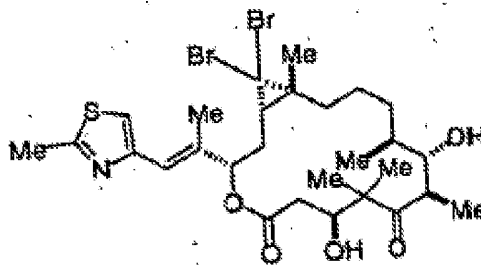
6. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



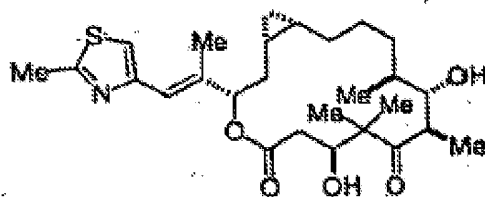
7. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



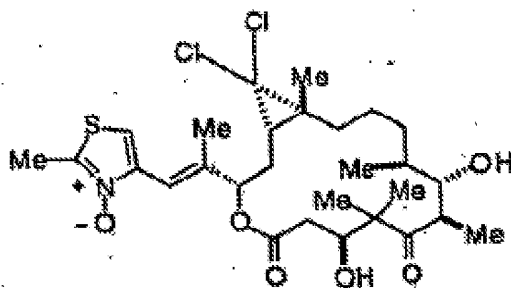
8. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



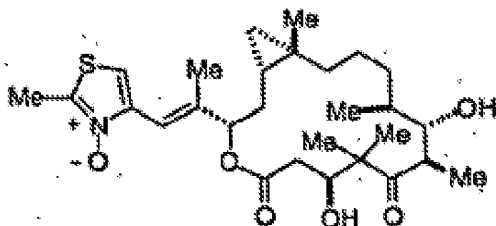
9. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



10. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



11. O composto de acordo com a reivindicação 1, que tem a fórmula geral I e tem a fórmula



12. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou II tal como está definido em qualquer das reivindicações 1 a 11.

13. Uso de um composto de fórmula I ou II tal como definido em qualquer das reivindicações 1 a 11 para a preparação de um medicamento para o tratamento de formas de

cegueira relacionadas com a vascularização da retina, esclerose múltipla, restinose, infecções virais, doenças auto-imunes, perturbações neurodegenerativas, SIDA, síndromes mielodiplásicas, anemia aplásica, danos isquémicos associados com enfartes do miocárdio, trombose, danos de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado induzidas por toxinas ou induzidas por álcool, doenças hematológicas, doenças degenerativas do sistema músculo-esquelético, rino-sinusite sensível à aspirina, fibrose quística, esclerose múltipla, doenças renais e dores provocadas por cancro.

14. Uso de um composto de fórmula I ou II, tal como definido em qualquer das reivindicações 1 a 11, para a preparação de um medicamento para o tratamento do cancro.

Lisboa, 10 de Julho de 2009

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 9825929 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * *Chemistry & Biology*, 1998, vol. 5 (7), 365-372
- * *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, vol. 35 (13-14)
- * *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985
- * *Methods in Enzymology*. Academic Press, 1985, vol. 42, 309-386
- * *Design and Application of Prodrugs*. H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development. 1991, 113-191
- * H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1992, vol. 8, 1-36
- * H. Bundgaard et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1986, vol. 77, 285
- * N. Kakeya et al. *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, vol. 32, 692
- * Denmark, S. E. et al. *J. Org. Chem.*, 1991, vol. 56, 6974
- * Davies, H.M.L. et al. *J. Org. Chem.*, 1991, vol. 56, 3617
- * *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*. John Wiley and Sons, 1987
- * Williams, R.C., Jr. ; Lee, J. C. Preparation of tubulin from brain. *Methods in Enzymology*, 1982, vol. 65, 376-385
- * Swindell, C.S. ; Krauss, N.E. ; Horwitz, S.B. ; Ringel, I. Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. *J. Med. Chem.*, 1991, vol. 34, 1176-1184
- * T.L. Riss. Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays. *Mol. Biol. Cell*, 1992, vol. 3, 184a