

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

(22) Data de pedido: 2004.02.11	(73) Titular(es): NOVELIX PHARMACEUTICALS, INC. 80 SOUTH LAKE AVENUE, SUIT 625 PASADENA, CA 91101	US
(30) Prioridade(s): 2003.02.11 AT 2002003		
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.16	(72) Inventor(es): EDGAR SELZER BURKHARD JANSEN REINHARD PASCHKE	AT US DE
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.07 051/2009	(74) Mandatário: JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA SOUSA MARTINS, Nº 10 1050-218 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **MEDICAMENTO PARA INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE TUMORES**

(57) Resumo:

RESUMO

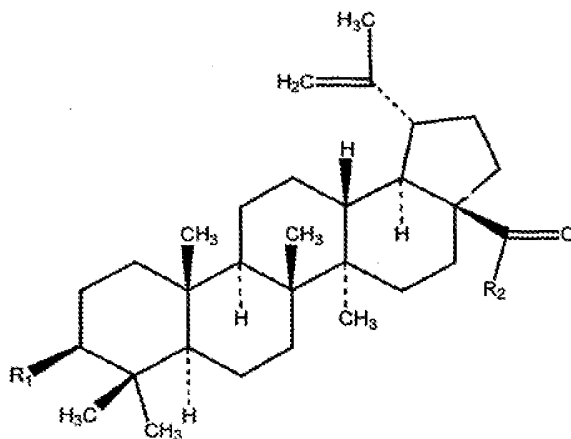
"MEDICAMENTO PARA INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE TUMORES"

A presente invenção relaciona-se com novos derivados do ácido betulínico com actividade incrementada para o tratamento de carcinomas e patologias de HIV, um processo para a preparação destes novos derivados do ácido betulínico assim como a sua aplicação como fármacos.

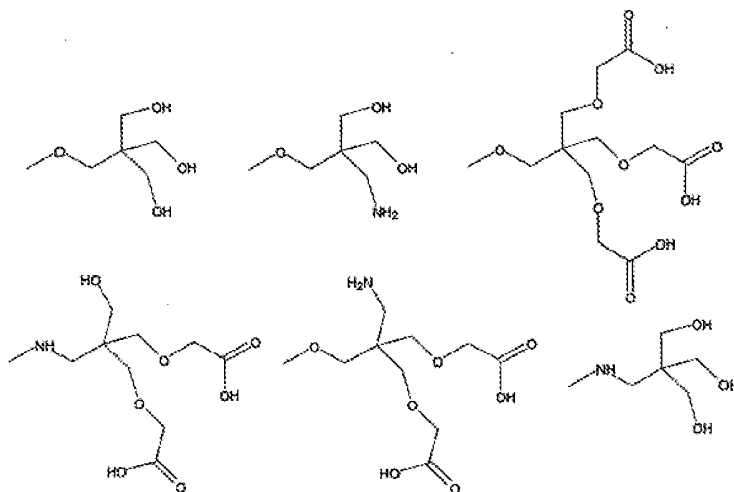
DESCRIÇÃO**"MEDICAMENTO PARA INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE TUMORES"**

A presente invenção relaciona-se com novos derivados do ácido betulínico com actividade reforçada para o tratamento de carcinomas e patologias de HIV, um processo para a preparação desse tipo de novos derivados do ácido betulínico assim como a sua aplicação como fármacos. Os compostos de acordo com a invenção podem, em analogia com o ácido betulínico, ser aplicados clinicamente ao homem como também a animais para a inibição do crescimento de numerosos tumores (melanomas, sarcomas, linfomas, carcinomas de placas epiteliais bem como diversos tumores referidos posteriormente) assim como podem ser aplicadas no tratamento de patologias de HIV e - devido às suas actividades antiflogísticas - em patologias inflamatórias não específicas.

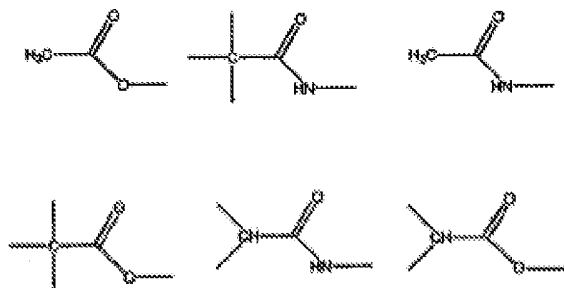
A invenção relaciona-se com novos derivados do ácido betulínico com a fórmula geral (I)



em que R_1 representa um grupo hidroxil, um grupo amino, um grupo hidroxil protegido ou um grupo amino protegido. Os grupos protectores são conhecidos do estado da técnica, por exemplo no capítulo 2 e 7 de "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene e P. G. M. Wuts, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. (1999), esta constatação é desta forma referida expressamente na presente descrição, e $R_2 =$



A presente invenção relaciona-se em particular com novos derivados do ácido betulínico com a fórmula geral (I) como referido anteriormente, e que R_1 representa um grupo hidroxil, um grupo amino ou um dos grupos hidroxil ou amino protegidos seguintes:



e R_2 tem o significado acima referido.

Os compostos de acordo com a invenção considerados são novos derivados do ácido betulínico com elevada actividade assim como solubilidade acrescida em solventes polares e conseqüentemente com nitidamente melhores possibilidades de aplicação. Evidentemente que também se encontram incluídos na definição de fórmula geral (I) anteriormente referida alguns sais e compostos de inclusão do composto de acordo com a invenção.

Adicionalmente, a presente invenção relaciona-se com um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I), em que se faz reagir um halogeneto de ácido betulínico protegido adequadamente pelo substituinte R_1 , em particular um cloreto betulínico, com um álcool ou uma amina adequada como substituinte R_2 . O composto de fórmula (I) obtido desta forma, em que R_1 representa um grupo hidroxil ou amino protegido, pode, caso requerido ser desprotegido dependendo do grupo protector seleccionado por procedimentos conhecidos do estado da técnica, sendo obtido um composto de fórmula (I), em que R_1 representa hidroxil ou amino.

O produto natural ácido betulínico, que é aplicado como composto de partida e de comparação para os compostos de acordo com a invenção, é um tri-terpeno, que já foi isolado no início do último século. A designação é derivada do respectivo álcool betulina, um componente da casca de bétula, em que ocorre em grandes teores. O ácido

betulínico possui efeitos anti-malária, anti-inflamatórios, anti-HIV e anti-tumorais, descritos em numerosas publicações. O ácido betulínico aplicado como quimioterapêutico induz a denominada morte celular programada em células tumorais de origem diversa (por exemplo em células de melanomas), também designada como apoptose. Foram constatados efeitos anti-proliferativos em modelos de melanomas humanos em ratos tanto *in vivo* como *in vitro*. Em particular em células de melanomas, o ácido betulínico parece induzir uma redução celular apóptica específica em células tumorais, enquanto que os melanócitos desta substância são comparativamente muito mais resistentes. Até à actualidade quase não são conhecidos dados acerca de possíveis efeitos sinérgicos entre o ácido betulínico e outros citostáticos. Os mecanismos de actividade molecular em tumores infantis (sarcoma de Ewing, blastoma de medula) assim como no glioblastoma foram em particular ensaiados pelo grupo de investigação S. Fulda (Clínica pediátrica - Ulm).

Encontram-se descritos efeitos conhecidos e bem documentados adicionais na literatura científica do ácido betulínico e dos seus derivados conhecidos pela sua eficácia contra os vírus do HIV, sua replicação assim como também a possibilidade de supressão da sua ligação ao receptor, como igualmente a sua actividade anti-inflamatória, referida por exemplo num modelo inflamatório do ouvido do rato. O ácido betulínico é, desta forma, devido à sua actividade anti-proliferativa - descritas em ensaios sobre animais e em culturas celulares - contra numerosos tumores

(melanomas, tumores neuroectodérmicos, sarcomas) uma substância importante para terapias isoladas bem como possíveis terapias combinadas com outras substâncias citostáticas activas e substâncias que têm a capacidade de modular a morte celular, por exemplo, oligonucleótidos "anti-sense" contra diversos membros do grupo anti-apoptótico Bcl-2, em particular Bcl-2, Bcl-xL assim como Mcl-1.

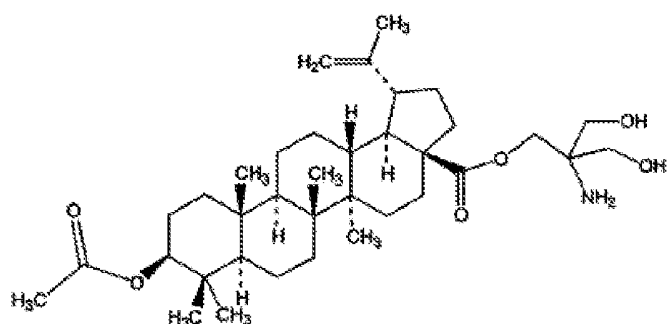
Publicações acerca do mecanismo de acção do ácido betulínico principalmente em melanomas assim como no sarcoma de Ewing, glioblastoma e blastoma medular evidenciaram que os seus efeitos são provocados basicamente pela indução de apoptose sobre superfícies mitocondriais. Até à actualidade não se encontra esclarecido quais são os seus pontos de ataque primários na célula, adicionalmente não foram suficientemente investigados nem os locais de ligação (receptores), caso existam, nem as vias de sinal iniciais. O inventor e outros autores podem contudo evidenciar que o ácido betulínico induz a apoptose em células malignas, contudo os melanócitos humanos e também as células normais parecem ser menos sensíveis do que as células malignas. Esta constatação é importante principalmente porque os valores experimentais em animais, no rato, não apresentaram valores de toxicidade significativos. Independentemente destes valores acrescidos na cultura celular, existem indicações de que o ácido betulínico se concentra com mais intensidade em tecidos tumorais do que em tecidos normais. Foi igualmente investigada a indução em diversos membros do grupo Bcl-2 em células de melanoma como também em melanócitos normais e em linhas de sarcomas. Foi desta forma

verificado que a expressão da proteína Mcl-1 anti-apoptótica pelo ácido betulínico pode ser induzida em poucas horas. As proteínas adicionais ensaiadas deste grupo genético, principalmente Bcl-2 & Bcl-x, como também a expressão da proteína p53, mantiveram-se inalteradas com este tratamento. Os valores retirados da literatura científica indicam que os efeitos do ácido betulínico são independentes da proteína p53. Como recentemente foi verificado que Bcl-2 como também Bcl-x têm a capacidade de inibir a apoptose induzida pelo ácido betulínico, estas constatações sugerem uma combinação de ácido betulínico com uma antagonização de Bcl-2 e/ou Bcl-x, por exemplo por oligonucleotidos "anti-sense" (ASO). Constatações idênticas são válidas para possíveis combinações com, por exemplo ASOs Mcl-1. Uma propriedade do ácido betulínico de relevância clínica potencial é a constatação recente, de que a sua citotoxicidade é incrementada por valores de pH baixos no meio de cultura. Em numerosos tumores, o valor do pH é inferior ao de tecidos normais (Noda Y., Kaiya T., Kohda K., Kawazoe Y., "Enhanced cytotoxicity of some triterpenes toward leukemia L1210 cells cultured in low pH media": possibility of a new mode of cell killing": *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio); 1997 Oct; 45(19): 1665-70). Estes autores constataram que o ácido betulínico é mais activo contra células em repouso do que contra células em fase de crescimento. Esta propriedade poderia constituir um significado adicional na aplicação clínica, dado que muitos quimioterapêuticos como a radioterapia são menos eficazes relativamente a populações de células em repouso e/ou acidóticas.

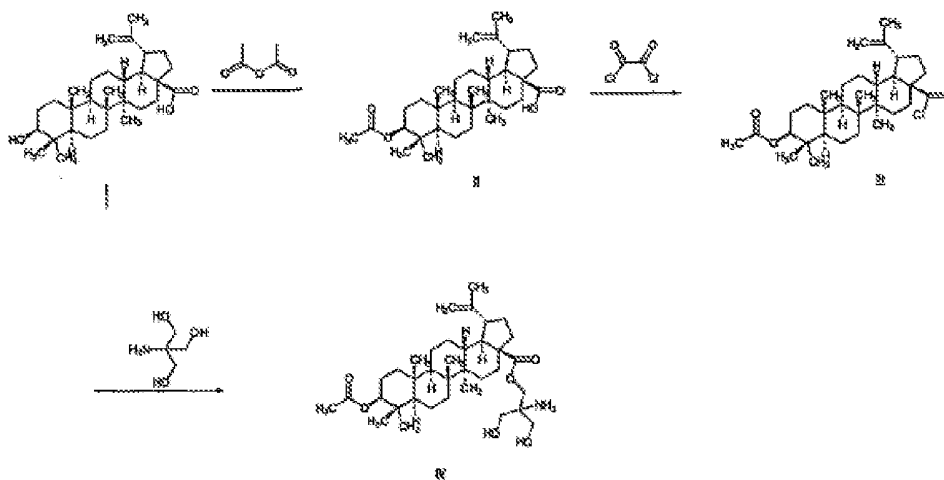
Até à actualidade foram principalmente ensaiados com sucesso melanomas, tumores neuroectodérmicos assim como sarcomas e HIV. Estes são tumores de difícil tratamento, em que principalmente a forma generalizada da patologia apresenta poucas opções de tratamento com sucesso. Em pacientes com melanoma com metástases, as possibilidades de terapia são de uma forma geral limitadas apenas a algumas substâncias. É desta forma considerada a 5-(3,3-dimetil-1-triazenil)-1-H-imidazole-4-carboxamida (dacarbazina, DTIC). A dacarbazina é efectivamente a monoterapia mais eficaz para o melanoma com valores de ordem de grandeza de cerca de 30%. As terapias combinadas com substâncias sintéticas ou recombinantes adicionais, como, por exemplo, a cisplatina, tamoxifen, alfa-interferona e interleucina-2 mostram valores mais elevados em alguns estudos clínicos. Estes são contudo limitados pelo tempo e são realizados com toxicidade mais elevada. Algumas substâncias derivadas de produtos naturais, como, por exemplo, a adriamicina, bleomicina, etopósido, e outras, foram ensaiadas no que se refere à sua eficácia contra o melanoma e à sua toxicidade. Nenhuma destas substâncias pode contudo ser persuasiva no seu quotidiano clínico.

O processo de acordo com a invenção será subsequentemente melhor ilustrado por alguns exemplos, embora a publicação da invenção não seja restritiva a estes exemplos.

1) Éster 2-amino-3-hidroxi-2-hidroxi-metil-propílico do ácido acetilbetulínico IV (composto B)



Esquema reaccional 1:



Esta síntese do éster 2-amino-3-hidroxi-2-hidroxi-metil-propílico do ácido acetilbetulínico IV realiza-se a partir do ácido betulínico I através dos passos intermédios do ácido acetilbetulínico II e do respectivo cloreto de ácido III, por reacção do cloreto de ácido III com tris-hidroxi-metilaminometano.

a) Ácido acetilbetulínico (pm 498,74) II

Aquece-se em refluxo 2 g de ácido betulínico I (pm 456,70) com 50 mL de anidrido acético durante 2 horas. Após arrefecimento adiciona-se água gelada à mistura reaccional com forte agitação, filtra-se e lava-se o sólido resultante com água até desaparecimento do cheiro a ácido acético.

O sólido é de seguida aquecido em refluxo com etanol a 70% durante 4 horas com agitação.

Após arrefecimento da solução reaccional, filtra-se, concentra-se um pouco a água-mãe, arrefece-se em banho de gelo e filtra-se novamente. Rendimento 86%; pf: 290°C.

b) Cloreto de ácido acetilbetulínico (pm 517,18) III

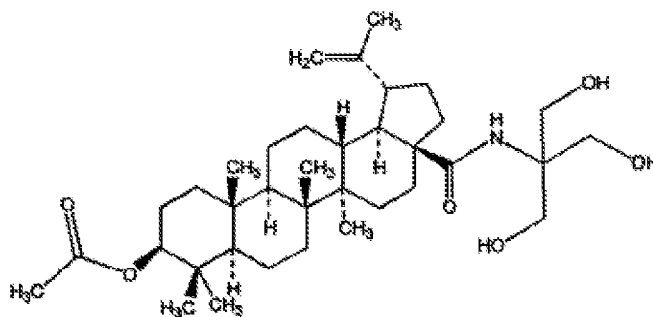
Dispõe-se 2 g de ácido acetilbetulínico II em benzeno seco (35 mL) e adiciona-se um excesso décuplo de cloreto de oxalilo (3,4 mL). A mistura reaccional é agitada com arrefecimento durante 8 horas e subsequentemente o solvente assim como o excesso de cloreto de oxalilo é removido no evaporador rotativo. Afim de remover resíduos de cloreto de oxalilo, é adicionado novamente 20 mL de benzeno e removido sob vácuo.

c) Éster 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propílico do ácido acetilbetulínico (pm 601,86) IV, (composto B)

O cloreto de ácido obtido a partir de 1 g de ácido acetilbetulínico (cerca de 0,002 mol) de acordo com o processo b) é feito reagir sem purificação adicional. Para isso é dissolvido com 35 mL de dioxano (seco) e adiciona-se tris-(hidroximetil)-aminometano em excesso duplo (0,004 mol, 0,5 g). Após adição de um teor de uma ponta de espátula de DMAP e de 3 gotas de piridina, a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 2 dias.

Subsequentemente remove-se o sólido por filtração, a solução é concentrada no evaporador rotativo e retomada com clorofórmio. Esta solução de clorofórmio é lavada múltiplas vezes com ácido clorídrico a 1%, água e uma solução saturada de cloreto de sódio até remoção da piridina. Após secar sobre Na_2SO_4 , o solvente é removido e o produto purificado numa coluna de sílica gel ou (e) cromatotron. O eluente aplicado foi uma mistura de clorofórmio-metanol numa relação 10:1. Rendimento 20%, pf: 156°C.

2) N-(1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxi-etil)formamida do ácido acetilbetulínico (pm 601,86), (composto C)



Esta síntese da N-(1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxi-etil)formamida do ácido acetilbetulínico (composto C) realiza-se analogamente ao esquema reaccional 1 a partir do ácido betulínico I por dois passos intermédios do ácido betulínico II e do respectivo cloreto de ácido III, por reacção do cloreto de ácido III com o tris-(hidroximetil)-aminometano.

O cloreto de ácido obtido a partir de 1 g de ácido acetilbetulínico (cerca de 0,002 mol) de acordo com o processo 1)b) é feito reagir sem purificação adicional. Para isso é dissolvido com 35 mL de dioxano anidro e adiciona-se uma quantidade equimolar de tris-(hidroxi-metil)-aminometano (0,002 mol, 0,25 g). Após adição de um teor de uma ponta de espátula de DMAP e de 3 gotas de piridina, a mistura reaccional é aquecida a 80°C durante 8 horas. Subsequentemente a solução reaccional é concentrada no evaporador rotativo e o resíduo retomado com clorofórmio. Esta solução de clorofórmio é lavada múltiplas vezes com ácido clorídrico a 1%, água e uma solução saturada de cloreto de sódio até remoção da piridina. Após secar sobre Na₂SO₄, o solvente é removido e o produto purificado numa coluna de sílica gel ou (e) cromatotron. O eluente aplicado

foi uma mistura de clorofórmio-metanol numa relação 10:1. Rendimento 15%, pf: 184°C.

Subsequentemente é descrita a aplicação dos compostos de acordo com a invenção para a inibição do crescimento de tumores em comparação com o ácido betulínico (composto comparativo A).

Inibição de crescimento em diversas linhas tumorais:

Os exemplos 1 & 2 mostram uma comparação directa do composto comparativo A (ácido betulínico) com um derivado inovador (composto B) em ensaios de crescimento emparelhados (redução do número de células após 3 dias após aplicação única das concentrações referidas do respectivo composto no dia 1).

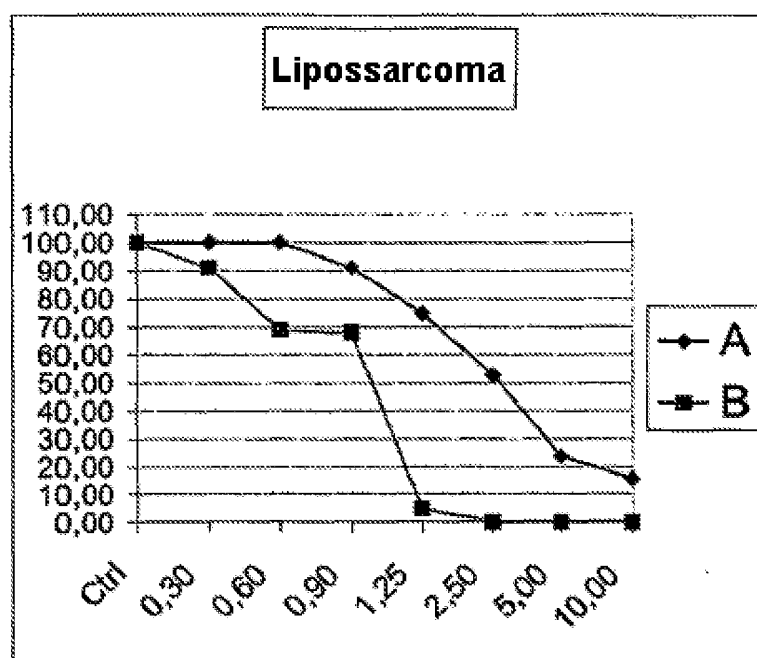
Exemplo 1: Comparação do composto (A) (ácido betulínico) com o composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) - inibição do crescimento na linha de melanoma 518A2 (obtida por Peter Schrier, Leiden, Países Baixos) após 48 horas.

O eixo dos X representa a concentração dos compostos A ou B em µg/mL, o eixo dos Y o número de células sobreviventes em % de controlos não tratados.

O ED50 para o composto comparativo (A) situa-se na ordem de grandeza de 5 µg/mL, para o composto (B) em cerca de 0,7 µg/mL.

Exemplo 2: Comparação da eficácia do composto comparativo (A) (ácido betulínico) com o composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) numa linha de lipossarcoma (ATCC HTB-92).

O eixo dos X representa a concentração dos compostos A ou B em $\mu\text{g/mL}$, o eixo dos Y o número de células sobreviventes em % de controlos não tratados.



O ED50 para o composto comparativo (A) é de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ e de 0,9 $\mu\text{g/mL}$ para o composto (B).

Exemplo 3: Comparação da eficácia de diversos derivados do ácido betulínico de acordo com a invenção ou do composto comparativo (ácido betulínico) em diversas linhas de

sarcoma-melanoma. São considerados dados da sobrevivência de células em percentagem (valores médios) comparados com as culturas de células não tratadas.

3a) Composto comparativo (A) (ácido betulínico) - actividade sobre a linha de lipossarcoma ATCC HTB-92

Conc. µg/mL	Sobrevivência em %
0,3	98,0
0,6	92,8
1	92,3
1,25	79,5
2,5	49,3
5	20,8
10	15,7

3b) Composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) - actividade sobre a linha de lipossarcoma ATCC HTB-92

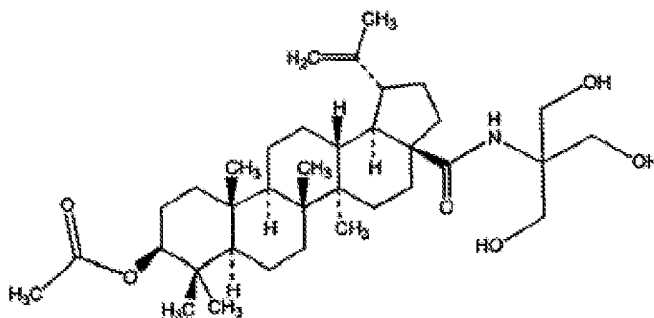
Conc. µg/mL	Sobrevivência em %
0,3	89,5
0,6	70,7
1	12,0
1,25	2,9
2,5	3,0
5	0,0
10	0,0

**3c) Composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) -
atividade sobre a linha de melanoma 518A2**

Conc. µg/mL	Sobrevivência em %
0,3	83,0
0,6	56,3
1	11,3
1,25	10,3
2,5	2,8
5	0,0
10	0,0

**3d) Composto (C) (triamida de ácido betulínico protegido) -
atividade sobre a linha de melanoma 518A2 & linha de
lipossarcoma ATCC HT-92**

Composto (C):

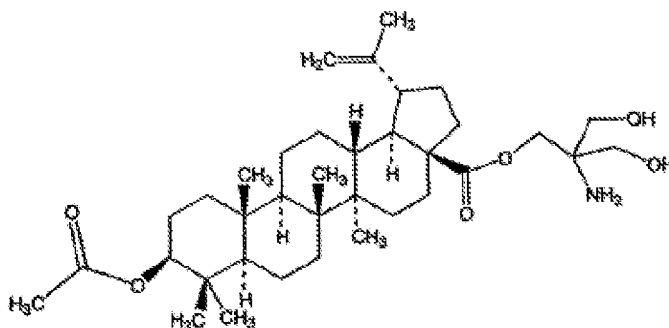


Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de melanoma
0,25	96
0,5	93
1	67,5

Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de lipossarcoma
0,3	96
0,6	82
1,0	81

Exemplo 4: Preparação de um composto de inclusão (B) incluindo o composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) em HBC (2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina), Sigma, cat.n° H-107) ou em HGC (2-hidroxipropil-gama-ciclodextrina, Sigma, cat.n° H-125).

Composto (B):



Subsequentemente são apresentadas as soluções padrão para a diluição seguinte. O composto (B) foi dissolvido para 50 ou 100 mg/mL com EtOH. A HBC foi dissolvida separadamente com água ou água mais EtOH. O procedimento adicional foi em princípio descrito segundo as instruções fornecidas pela Sigma. Não foi ensaiado alterar o valor do pH. A solubilidade do composto (B) em soluções aquosas com inclusão de HBC ou compostos semelhantes é seguramente de melhorar, por exemplo com gama-ciclodextrinas.

Ensaio #1: Composto (B) 50 mg/mL dissolvido com EtOH como normalmente

#2: Composto (B) 5,9 mg/mL com 266 mg/mL HBC com H₂O

#3: Composto (B) 20 mg/mL com 266 mg/mL HBC com 50% EtOH/50% H₂O

#4: Composto (B) 25 mg/mL com 200 mg/mL HGC com 50% EtOH/50% H₂O

As soluções padrão acima referidas foram diluídas para 1 mg/mL com EtOH e de seguida adicionadas directamente ao meio de cultura.

4a) Composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) como composto de inclusão em HBC (2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina) ou em HGC (2-hidroxipropil-gama-ciclodextrina) - actividade sobre a linha de melanoma 518A2:

Sobrevivência em % como em todos os dados após 3 dias de cultura de células para uma aplicação única ao dia 1.

Ensaio #1

Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de melanoma
1,0	50
2,0	9,5
3,0	0,0
4,0	0,0

PE1594885

- 19 -

Ensaio #2

Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de melanoma
1,0	65
2,0	25
3,0	0,0
4,0	0,0

Ensaio #3

Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de melanoma
1,0	77
2,0	24
3,0	0,0
4,0	0,0

Ensaio #4

Conc. µg/mL	Sobrevivência em % de melanoma
1,0	59
2,0	4
3,0	0,0

4b) Aceitabilidade do composto (B) (triéster de ácido betulínico protegido) como composto de inclusão em HGC (2-hidroxi-propil-gama-ciclodextrina) num modelo de rato:

Método: Ratos fêmea *scid scid* (SCID) C.B.-17 isentos

de patogénicos (4-6 semanas de idade, Harlan Winkelmann, Borchon, Alemanha) foram injectados por via intravenosa na veia da cauda com um complexo de HGC/composto (B) dissolvido com água. O composto de inclusão foi preparado como descrito no exemplo 4. O teor de álcool foi removido por liofilização da mistura e subsequente reconstituição com água. O volume total por injeção para os ensaios a seguir referidos era de 200 µL.

Ensaio #1

Foram tratados inicialmente dois ratos 3 vezes consecutivamente em cada 3º dia com 100 µg de complexo HGC/composto (B). Perante uma aceitabilidade satisfatória, um par de ratos seguinte foi tratado com a dosagem mais elevada imediatamente seguinte, como referido no esquema a seguir.

Esquema:

Grupo A: 3 vezes 100 µg de complexo HGC/composto (B)

Grupo B: 3 vezes 200 µg de complexo HGC/composto (B)

Grupo C: 3 vezes 400 µg de complexo HGC/composto (B)

subsequentemente segue-se com o grupo A tratado inicialmente:

Grupo A: 3 vezes 800 µg de complexo HGC/composto (B)

Grupo B: 3 vezes 1500 µg de complexo HGC/composto (B);

segue-se uma interrupção devido a presença de irritações locais.

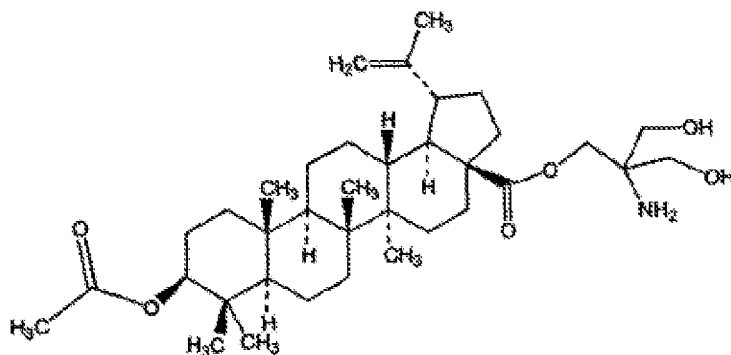
A interrupção dos ensaios realizou-se para 1500 µg de complexo HGC/composto (B) devido à presença de irritações locais intensas num dos dois ratos, contudo sem toxicidade sistémica evidente. De uma forma geral pode ser aplicado um teor de 800 µg de complexo HGC/composto (B) por injeção por rato sem toxicidade evidente. Para concentrações mais elevadas (cerca de > 1,5 mg de complexo HGC/composto (B) por rato) ocorreram irritações locais. Sugere-se que uma infusão mais lenta possa auxiliar a eliminar estes efeitos secundários.

Ensaio #2

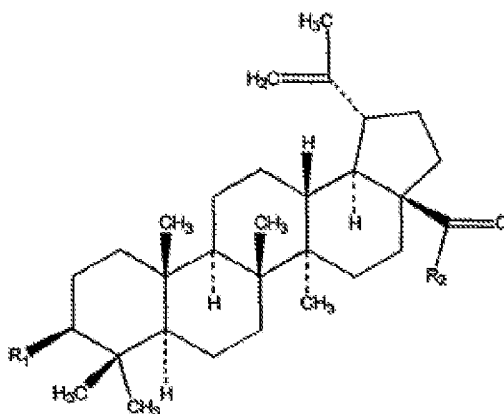
Num grupo de ensaio de 3 ratos injectou-se 800 µg de complexo HGC/composto (B) (em 200 µL de volume) por rato em cada 3º dia, prosseguindo-se durante 6 dias seguidos. Também neste caso não se observaram efeitos de toxicidade clínica evidentes. A autópsia subsequente não evidenciou alterações macroscópicas dos órgãos.

REIVINDICAÇÕES

1. Novos derivados do ácido betulínico com a fórmula geral (I)

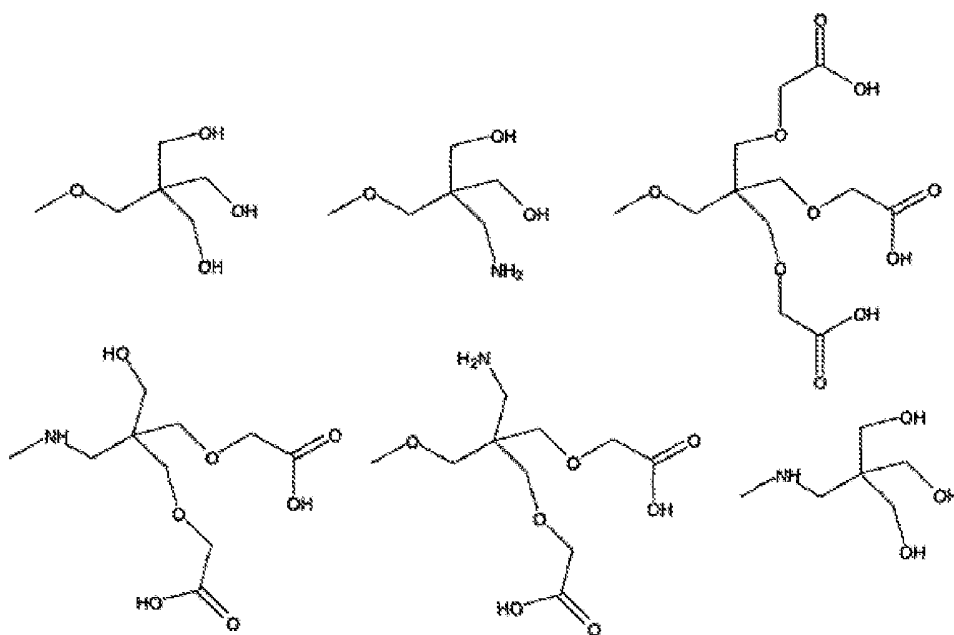


em que R_1 representa um grupo hidroxí, um grupo amino, um grupo hidroxí protegido ou um grupo amino protegido, e $R_2 =$



assim como seus sais e compostos de inclusão.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 representa um grupo hidroxí, um grupo amino ou um dos grupos hidroxí ou amino protegidos seguintes:



e R₂ tem o significado acima referido.

3. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por um halogeneto de ácido betulínico protegido adequadamente pelo substituinte R₁ é feito reagir com um álcool ou com uma amina adequadamente substituída para obtenção do substituinte R₂ e o composto de fórmula geral (I) assim obtido, em que R₁ representa um grupo hidroxil ou um grupo amino protegido, é desprotegido caso requerido, de forma a obter um composto de fórmula geral (I) em que R₁ representa um grupo hidroxil ou um grupo amino.

4. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a preparação de um medicamento.

5. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a preparação de um medicamento para a inibição do crescimento de tumores como melanomas e tumores neuroectodérmicos e/ou para o tratamento de sarcomas e HIV em mamíferos.

6. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a preparação de um medicamento para a terapia combinada com substâncias citostáticas activas adicionais e substâncias com capacidade de modular a morte celular, por exemplo oligonucleótidos "anti-sense" contradiversos membros de grupos Bcl-2 anti-apoptóticos, em particular Bcl-2, Bcl-xL assim como Mcl-1.

7. Composição farmacêutica incluindo um composto de acordo uma das reivindicações 1 ou 2.

Lisboa, 4 de Março 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.

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- T.W. GREENE ; P.G.M. WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc. 1999
- NODAY ; KAIYAT ; KOHDA K ; KAWAZOE Y. Enhanced cytotoxicity of some triterpenes toward leukemia L1210 cells cultured in low pH media: possibility of a new mode of cell killing. *Chem Pharm Bull*, October 1997, vol. 45 (10), 1665-70