

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620845-2 A2**

(22) Data de Depósito: 29/12/2006
(43) Data da Publicação: 22/11/2011
(RPI 2133)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/56
C07J 63/00
A61P 35/00
A61P 31/00
A61P 31/04
A61P 31/10
A61P 33/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE TRITERPENQUINONA E TRITERPENOFENOL E SUA APLICAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE TUMORES E DOENÇAS PARASITÁRIAS

(30) **Prioridade Unionista:** 30/12/2005 ES P200503263

(73) **Titular(es):** Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad de la Laguna

(72) **Inventor(es):** Ana Estévez Braun, Ana Ramírez de Molina, Dulce Yazmin Mesa Siverio, Elisa Pérez Sacau, Juan Carlos Lacal Sanjuán, Mónica Báñez Coronel, Ángel Gutiérrez Ravelo, Ángel Gutiérrez Ravelo

(74) **Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006070276 de 29/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/077203de 12/07/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE TRITERPENQUINONA E TRITERPENOFENOL E SUA APLICAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE TUMORES E DOENÇAS PARASITÁRIAS. A invenção se refere aos derivados de triterpenoquinona e triterpenofenol, seus sais, pró-fármaco, solvatos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis como agentes bloqueadores seletivos da enzima colina quinase, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seu uso no tratamento de tumores e doenças parasitárias ou doenças causadas por vírus, bactérias ou fungos.

DERIVADOS DE TRITERPENOUQUINONA E TRITERPENOFENOL E SUA
APLICAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE TUMORES E DOENÇAS
PARASITÁRIAS

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A invenção, de modo geral, se refere aos derivados de triterpenoquinona e triterpenofenol que bloqueiam a biossíntese de fosforilcolina por meio do bloqueio seletivo da enzima colina quinase em células tumorais ou em células
10 são aplicáveis no tratamento de tumores e doenças parasitárias ou doenças causadas por vírus, bactérias ou fungos em animais, incluindo seres humanos, bem como a um método para preparar os compostos da invenção.

15 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

 A colina quinase é a primeira enzima da via de Kennedy ou a via de síntese da fosfatidilcolina (PC), e fosforila a colina a fosforilcolina (PCho) usando adenosina 5'-trifosfato (ATP) como um grupo doador de fosfato. Os genes
20 Ras formam uma família dos denominados oncogenes que têm sido amplamente estudados uma vez que são ativados em 25-30% de todos os tumores humanos e em diversos deles em 90%. As proteínas Ras têm um importante papel na transmissão de sinais intracelulares devido ao seu envolvimento na
25 regulação da proliferação celular, diferenciação terminal e senescência. A transformação mediada por diferentes oncogenes, entre os quais os oncogenes ras se destacam, induz altos níveis de atividade de colina quinase, resultando em um aumento anômalo nos níveis intracelulares

de seu produto, *PCho*. Fatos complementares suportam o papel de ChoK na geração de tumores humanos, como estudos usando técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) têm mostrado altos níveis de *PCho* em tecidos tumorais humanos com respeito a tecidos normais incluindo tumores de mama, 5 cólon, pulmão, próstata, entre outros. É de conhecimento comum que *ras* é um dos oncogenes mais profundamente estudados em carcinogênese humana e que a inibição de ChoK tem mostrado ser uma nova e efetiva estratégia antitumoral em células transformadas por oncogenes. Estas primeiras 10 observações foram posteriormente extrapoladas *in vivo* em camundongos atímicos.

Tendo em vista estes dados, a criação de compostos que diretamente afetam a atividade de colina quinase ou a 15 enzima ativada por fosforilcolina em uma maneira individual ou combinada poderia permitir o desenvolvimento de terapias antitumorais efetivas.

Neste sentido, a pesquisa com inibidores de ChoK tem identificado Hemicolínio-3 (HC-3) como um agente bloqueador 20 relativamente potente e seletivo [Cuadrado A., Carnero A., Dolfi F., Jiménez B. e Lacal J.C. *Oncogene* 8, 2959-2968 (1993); Jiménez B., del Peso L., Montaner S., Esteve P. e Lacal J.C. *J. Cell Biochem.* 57, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., 25 Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, 15, 2289-2301 (1997)]. Tem se usado este homólogo de colina com uma estrutura bifenil para criar novos fármacos antitumorais, no entanto, devido ao fato de que HC-3 é um potente agente paralisante respiratório, não é um

bom candidato para o uso na prática clínica. A síntese de alguns derivados tem se baseado em modificações estruturais em HC-3 para melhorar a atividade inibitória da enzima ChoK e eliminar parcialmente seus efeitos tóxicos.

5 Compostos simétricos bis quaternizados derivados de piridínio também têm sido usados e sua habilidade para inibir a produção de PCho em células inteiras tem sido avaliada (WO98/05644). Entretanto, estes derivados têm altos níveis de toxicidade limitando sua aplicação
10 terapêutica estendida.

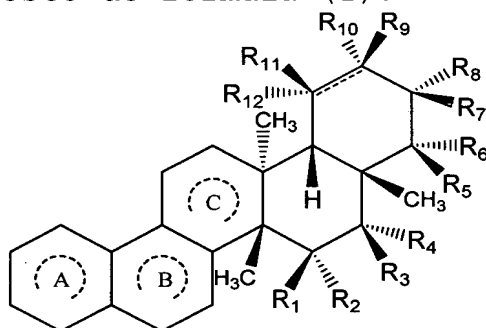
Por outro lado, é conhecido que os compostos denominados celastrol e pristimerina, formados por uma estrutura triterpeno pentacíclica, induzem a apoptose, dita atividade está sendo testada em modelos humanos com
15 leucemia [Nagase, M., Oto, J., Sugiyama, S., Yube, K., Takaishi, e Sakato, N., Biosci. Biotechnol. Biochem 67, 1883 (2003)]. No entanto, estes compostos mostram uma séria toxicidade em nível celular o que torna impossível seu desenvolvimento como fármacos úteis no tratamento de
20 condições tumorais. Neste sentido, o pedido US 2004/0220267 descreve derivados de celastrol e pristimerina que permitem melhorar o problema de toxicidade.

No entanto, há uma grande necessidade de desenvolvimento de compostos que proporcionem uma alta
25 atividade inibitória da enzima ChoK com o propósito de permitir seu uso no tratamento de tumores, ao mesmo tempo em que reduzem consideravelmente sua toxicidade em oposição aos compostos do estado da técnica.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Após uma pesquisa intensiva, os autores da presente invenção encontraram certas modificações na estrutura dos compostos descritos anteriormente, celastrol e pristimerina, que permitem proporcionar compostos que agem como agentes bloqueadores da biossíntese de fosforilcolina por meio do bloqueio seletivo da enzima colina quinase (ChoK) e que tem mostrado ser uma nova e efetiva estratégia antitumoral em células tumorais humanas.

Portanto, em um aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

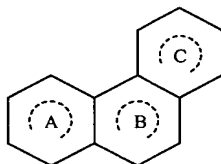
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo

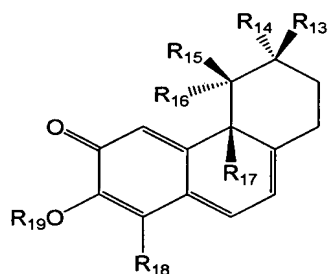
COR'''' (em que R'''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples;

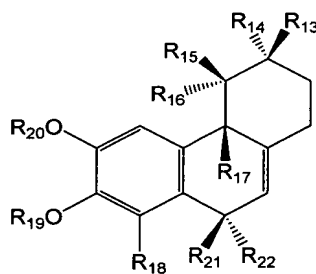
10 e em que a estrutura tricíclica



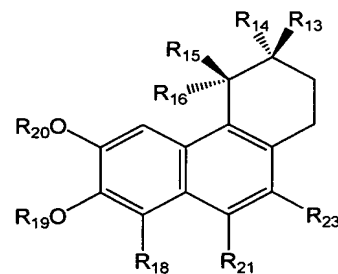
é seleccionada das seguintes estruturas:



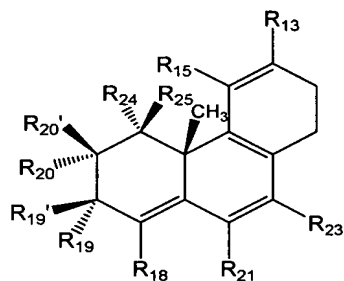
(a)



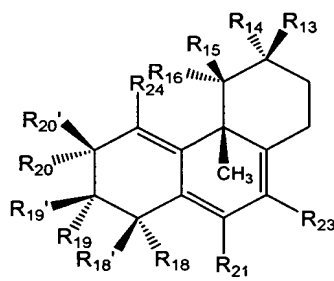
(b)



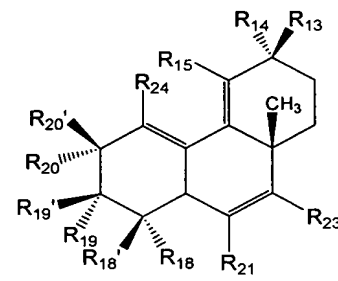
(c)



(d)



(e)



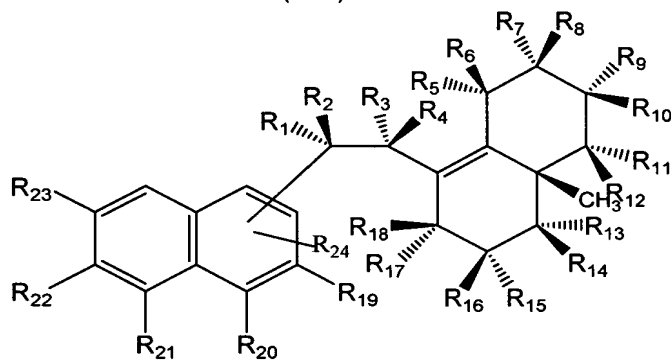
(f)

em que:

- R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII}
- 5 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 10 R_{17} é hidrogênio ou metila;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo
- 15 alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
- 20 não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o
- 25 carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio;
- ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um

medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por ChoK.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (II):



(II)

em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{XV})(R^{XVI}), em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{XVIII})(R^{XIX}), em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xx} (em que R^{xx} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino
 5 $N(R^{xxI})(R^{xxII})$, em que R^{xxI} e R^{xxII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

R_{22} e R_{23} são:

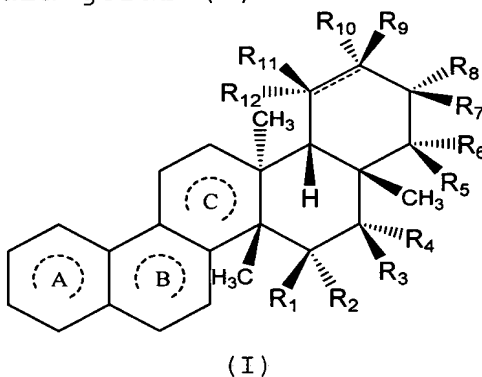
- 10 - hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxIII} (em que R^{xxIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxIV})(R^{xxV})$, em que R^{xxIV} e R^{xxV}
 15 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R_{24} está na posição para com respeito a R_{20} ; ou
- 20 - OR_{22}' e OR_{23}' respectivamente, em que R_{22}' e R_{23}' são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxVI} (em que R^{xxVI} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino
 25 $N(R^{xxVII})(R^{xxVIII})$, em que R^{xxVII} e R^{xxVIII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou

trifluorometila quando R_{24} está na posição *meta* com respeito a R_{20} .

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por ChoK.

Em uma modalidade particular, a doença ou condição é câncer. Em outra modalidade particular a doença é uma doença parasitária. Em outra modalidade particular, a doença é uma doença bacteriana. Finalmente, em outra modalidade particular, a doença é uma doença fúngica.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a compostos de fórmula geral (I):



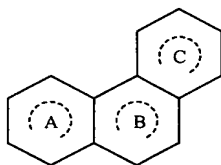
15

em que:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

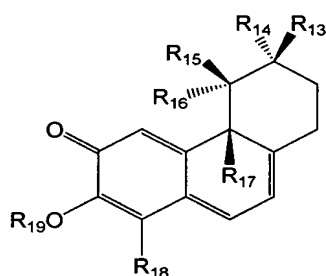
20

- R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;
- 10 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples;
- e em que a estrutura tricíclica

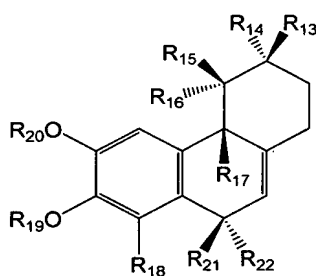


é selecionada das seguintes estruturas:

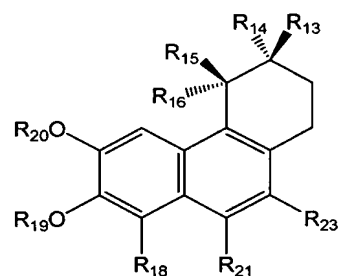
15



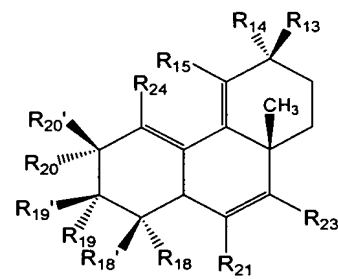
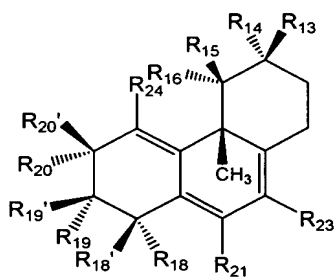
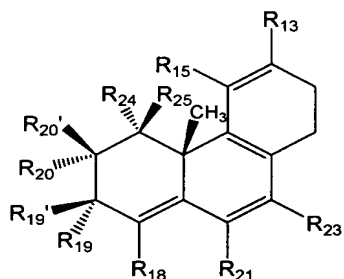
(a)



(b)



(c)



(d)

(e)

(f)

em que:

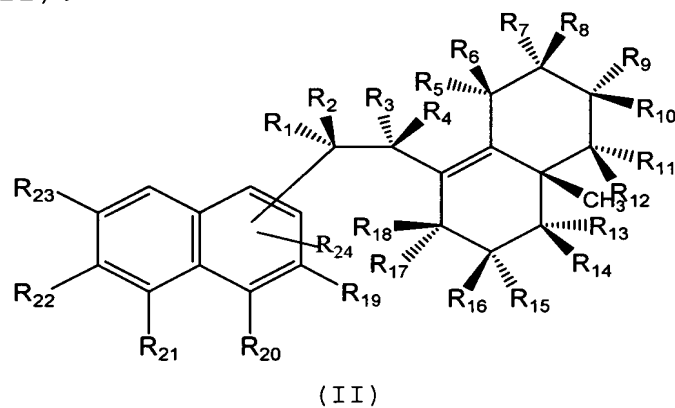
- R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{17} é hidrogênio ou metila;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio;

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, com as seguintes condições:

- quando a estrutura tricíclica é (a) então o composto
5 de fórmula (I) não é:
 - Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-
11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-
10 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-
15 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-
6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
20 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-
6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-
25 6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-
decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;

- 5 - Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 10 - 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 15 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- 20 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;
- 25 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico;

- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - 5 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.
 - quando a estrutura tricíclica é (b) e R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio ou um grupo acila, então:
 - 10 - R₅ é hidroxila; ou
 - R₂₁ e R₂₂ formam um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados e R₁₀ não é COOH.
 - 15 - quando a estrutura tricíclica é (c) e R₁₉ e R₂₀ são ambos CH₃, então R₁₅ e R₁₆ não formam um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados.
- Em outro aspecto, a invenção se refere a um composto
- 20 de fórmula (II):



em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um
 5 grupo amino $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12}
 10 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um
 15 grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XX} (em que R^{XX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino
 20 $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1
 25 e 3); ou trifluorometila;

R_{22} e R_{23} são:

- hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XXIII} (em que R^{XXIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou

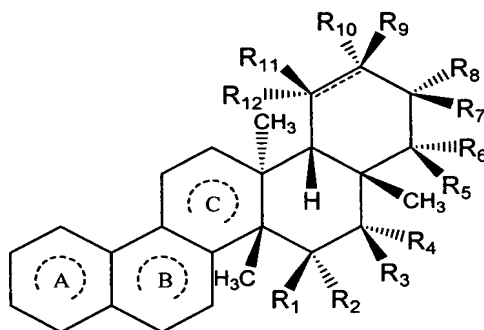
- não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxiv})(R^{xxv}), em que R^{xxiv} e R^{xxv} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *para* com respeito a R₂₀; ou
- 5 - OR₂₂' e OR₂₃' respectivamente, em que R₂₂' e R₂₃' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxvi} (em que R^{xxvi} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxvii})(R^{xxviii}), em que R^{xxvii} e R^{xxviii} são
- 10 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *meta* com respeito a R₂₀.
- 15
- 20 ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em outro aspecto, a invenção é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um composto de fórmula (II), ou misturas do

25 mesmo, ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável, para a administração a um paciente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um objeto da presente invenção é o uso de um composto de fórmula (I)



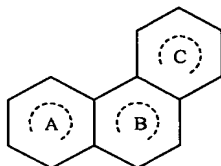
(I)

em que:

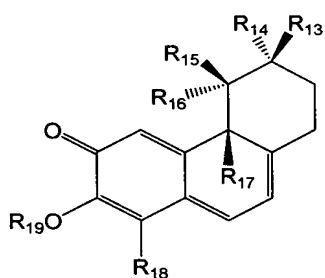
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo OCOR, em que R é (CH₂)₂COOH ou (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples;

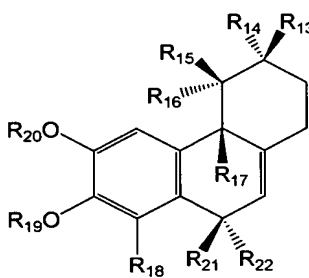
e em que a estrutura tricíclica



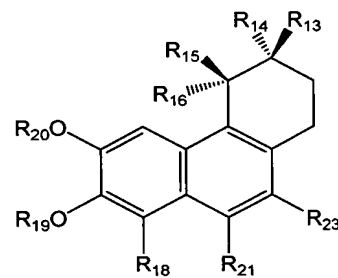
5 é selecionada das seguintes estruturas:



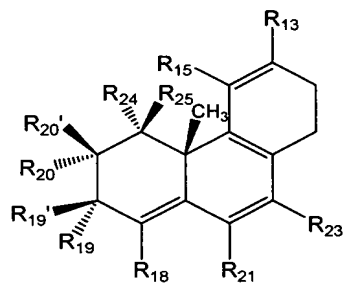
(a)



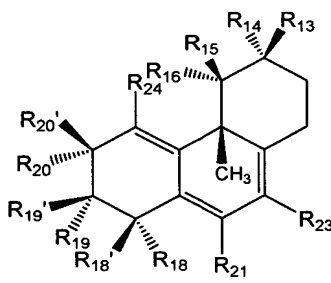
(b)



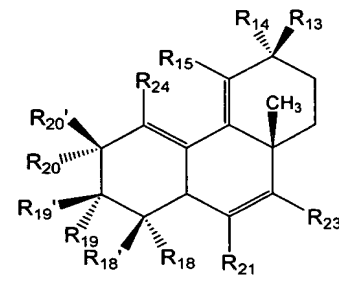
(c)



(d)



(e)



(f)

em que:

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono

ao qual eles estão ligados ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₇ é hidrogênio ou metila;

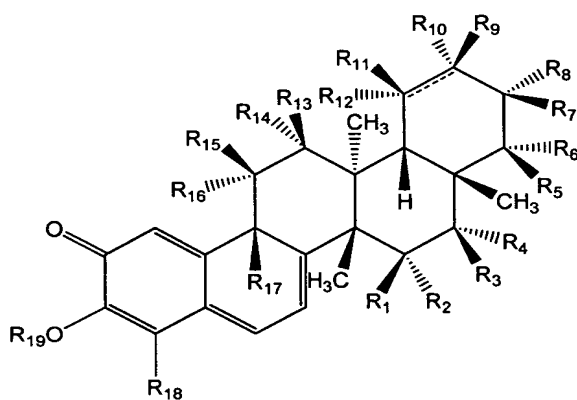
R₁₈ e R_{18'} são independentemente hidrogênio; hidroxila; 5 halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; 10 alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁- 15 C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₂₄ e R₂₅ são independentemente hidrogênio, hidroxila ou 20 halogênio;

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou condição mediada por ChoK.

25 Em uma modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de fórmula (Ia):



(Ia)

em que

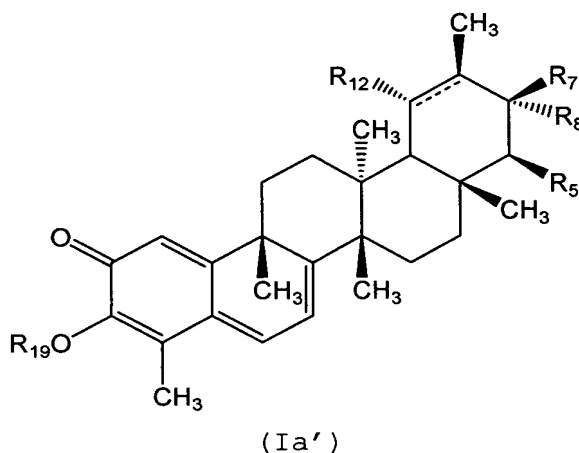
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente
 5 hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída
 ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não
 substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são
 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um
 grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada
 10 par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual
 eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12}
 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo
 COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12}
 15 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
 não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em
 que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo
 alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um
 número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
 20 um grupo metileno,

R_{13}, R_{14}, R_{15} e R_{16} são independentemente hidrogênio;
 hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não
 substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um

grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou
 5 qual eles estão ligados;
 R_{17} é hidrogênio ou metila;
 R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são
 10 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
 R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída;
 15 arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
 20 a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ia) usados na invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ia'):



em que

R₅ é hidroxila ou um grupo OCOR em que R é (CH₂)₂COOH ou
 5 (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃;

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; hidroxila;
 halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída;
 arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino
 N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente
 10 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode
 formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles
 estão ligados;

R₁₂ é independentemente hidrogênio ou um halogênio; e
 R₁₉ é hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
 15 substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio;
 hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída;
 arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
 N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-
 20 C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1
 e 3); ou trifluorometila; e

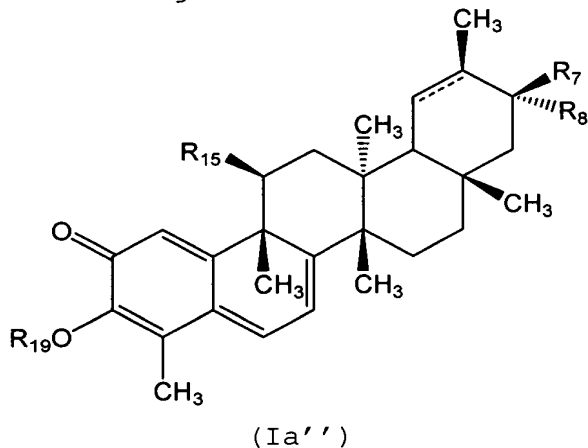
a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação
 simples.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ia') são:

- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 5 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- Éster de ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il propiônico (C1);
- 10 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;
- 15 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico;
- 20 - Éster de ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico (C2);
- 25 - 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

- 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il dimetilcarbâmico (C4);
- Éster de ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico (C5);
- 12-Bromo-3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6b*H*,9*H*-piceno-2,10-diona (C3);
- 3,9,10-trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6b*H*-piceno-2-ona (C6);
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico.

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ia) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ia''):



em que:

R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, um grupo amino
 5 $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} , ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{15} é hidrogênio ou halogênio;

10 R_{19} é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino
 15 $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

20 Exemplos particulares desta subestrutura (Ia'') são:

-14-Bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona (C7);

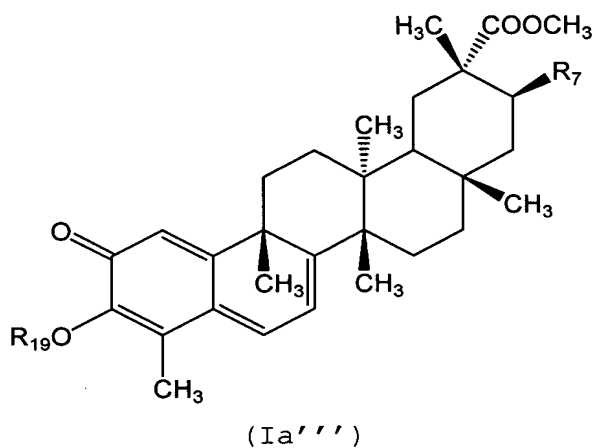
-Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il acético (C8);
 25

-Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il nicotínico (C9);

-3,10-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
piceno-2-ona (C10);

5 -3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro-6bH,9H-piceno-2,10-
diona (C11).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
(Ia) usados na presente invenção compreendem uma
10 subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ia'''):



em que:

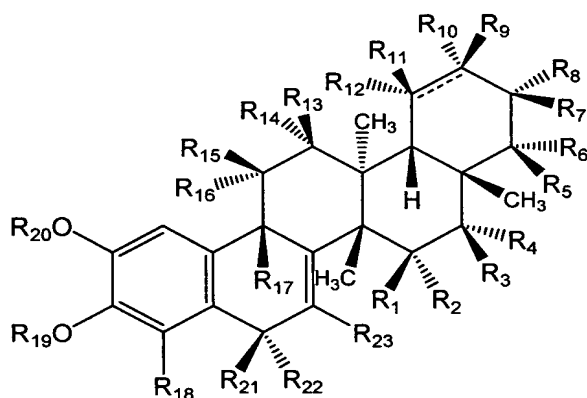
- 15 R_7 é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1-C_{12}
substituída ou não substituída, arila C_6-C_{10} substituída ou
não substituída, ou um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e
 R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
 C_1-C_{12} ; e
- 20 R_{19} é alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um
grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila
 C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10}
substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em

que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[\text{alquil}(C_1-C_{12})-O-\text{alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

5 Exemplos particulares desta subestrutura (Ia''') são:

- Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico;
- 10 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C_{12});
- Metil éster de ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-
15 oxo-10-propioniloxi-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C_{13});
- Metil éster de ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
20 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C_{14}).

Em outra modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de
25 fórmula (Ib):



(Ib)

em que:

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
 10 cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em
 15 que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
 20 um grupo metileno,

$R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não

substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

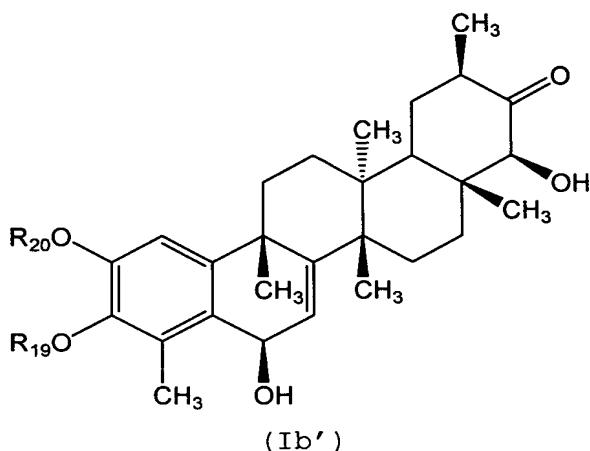
5 R_{17} é hidrogênio ou metila;

R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
10 alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou
15 amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação
20 simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ib) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ib'):

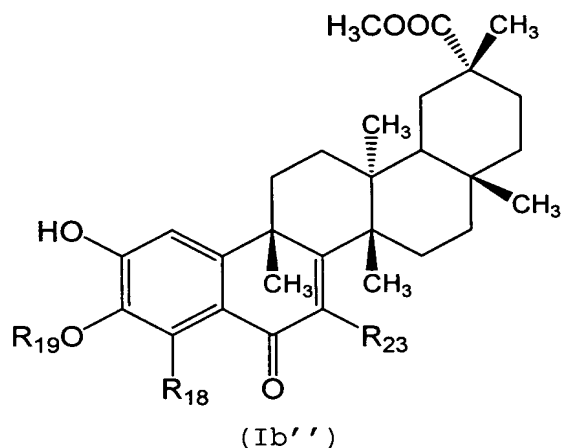


em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente alquila C₁-C₁₂ substituída ou
 5 não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio;
 hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída;
 arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
 N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-
 10 C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1
 e 3); ou trifluorometila.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ib') é éster
 de ácido 4-nitro-(3-dimetilcarbamoilo-5,9-dihidroxi-
 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-
 15 5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-
 piceno-2-il) benzóico (C15).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
 (Ib) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
 (Ib''):



em que:

R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

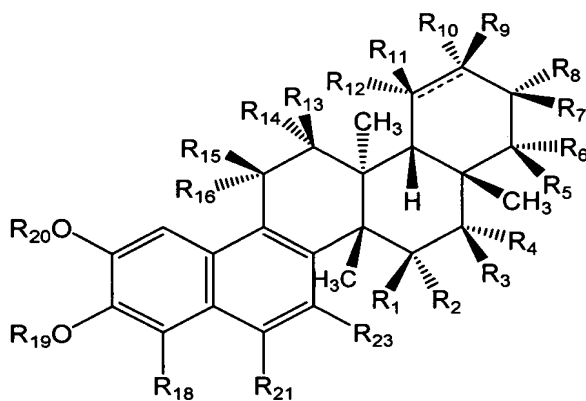
R₁₉ é hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

R₂₃ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ib'') são:

- Metil éster de ácido 7,10,11-trihidroxí-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (F16);
- 5 - Metil éster de ácido 9-formil-10,11-dihidroxí-
2,4a,6a,12b,14a-pentametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C17);
- Metil éster de ácido 11-hidroxi-10-(2-metoxi-
10 etoximetoxi)-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C18).

Em outra modalidade particular da invenção, o composto
de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma
15 doença ou condição mediada por ChoK é um composto de
fórmula (Ic):



20

(Ic)

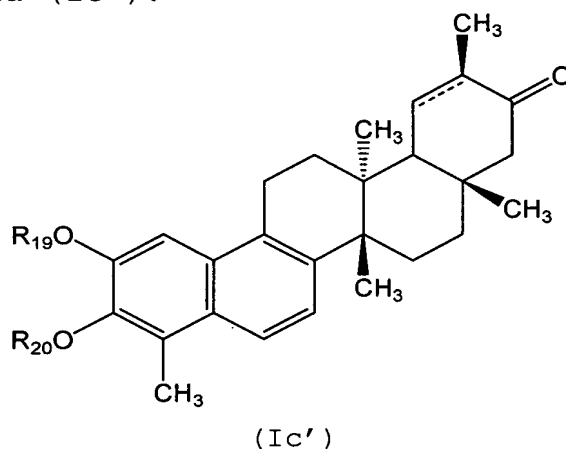
em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente
hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída

- ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 5 R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída;
- 10 não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;
- 15 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou
- 20 cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são
- 25 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcóxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;
- R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não

substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade, os compostos de fórmula (Ic) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ic'):



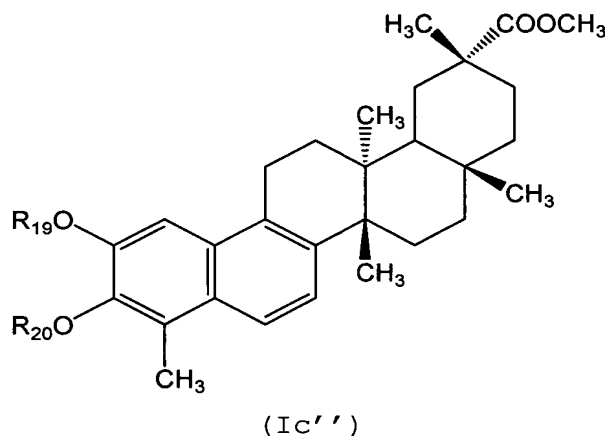
em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3) ou trifluorometila; e a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ic') são:

- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2*H*-piceno-3-ona
(C19);
- 5 - 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4*H*-piceno-3-ona
(C20).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
(Ic) usados na presente invenção compreendem uma
10 subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ic''):



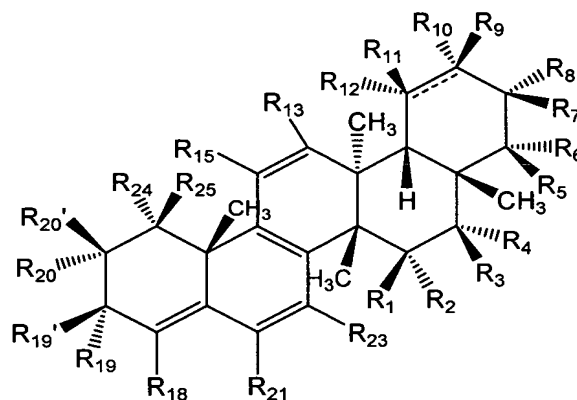
em que:

- 15 R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
- 20 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ic'') é metil éster de ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidropiceno-2-carboxílico.

- 5 Em outra modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de fórmula (Id):

10



(Id)

em que:

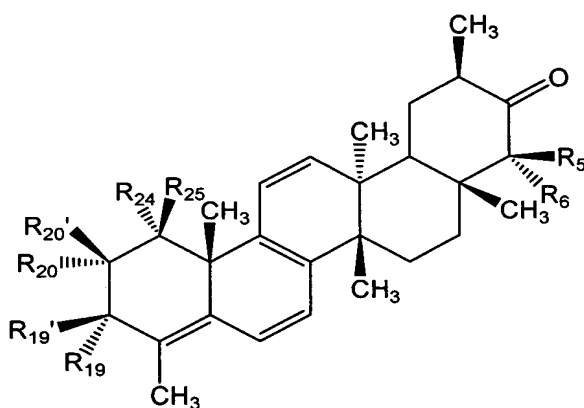
- 15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou
- 20 cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo

- COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo
- 5 alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- R₁₃, R₁₅, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
- 10 substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 15 R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcóxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;
- 20 R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV}
- 25 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

- 5 Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Id) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Id'):



(Id')

em que:

- R_5 e R_6 são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV}

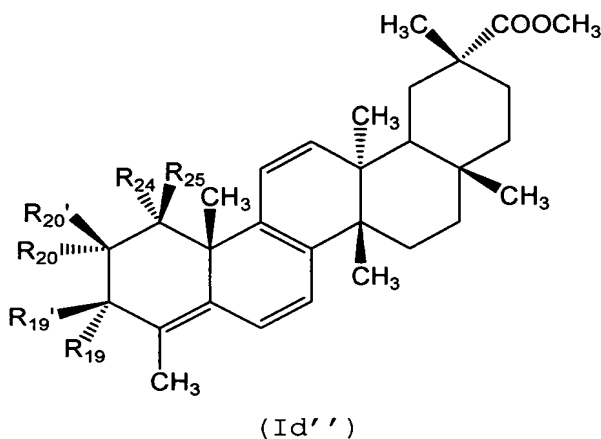
são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[\text{alquil}(C_1-C_{12})-\text{O}-\text{alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Exemplos particulares desta subestrutura (Id') são:

- 1-Bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-piceno-2,3,10-triona (C22);
- 1-Bromo-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-piceno-2,3,10-triona (C23).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula (Id) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Id''):

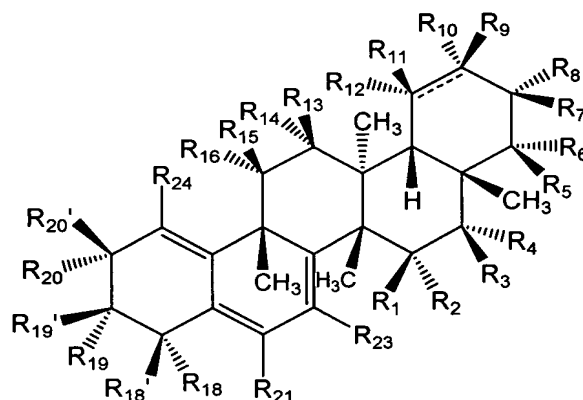


em que:

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados; R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Um exemplo particular desta subestrutura (Id'') é metil éster de ácido 12-bromo-2,4a,6a,9,12a,14a-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,10,11,12,12a,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico (C24).

Em outra modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de fórmula (Ie):



(Ie)

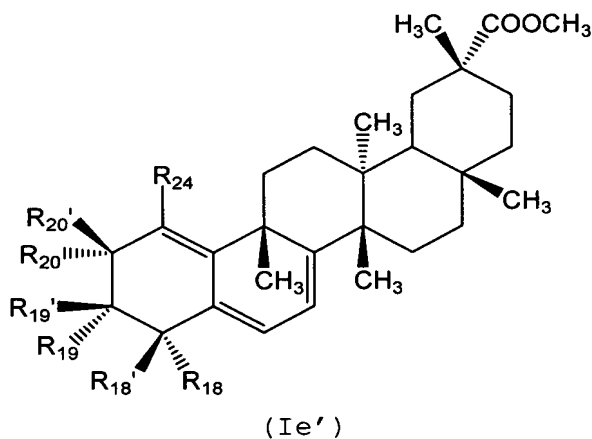
em que:

- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao
- 10 qual eles estão ligados;
- R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
- 15 não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;
- 20 $R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
- 25 cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em

que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12} ; ou trifluorometila; R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo
 5 COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n
 10 está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
 R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e
 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação
 15 simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ie) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ie'):

20

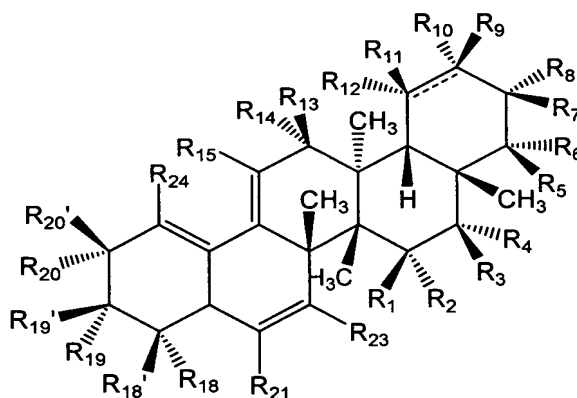


em que:

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo
 5 alquila C_1-C_{12} ; ou alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
 10 não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o
 15 carbono ao qual eles estão ligados;
 R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ie') é metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,9,12b-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,9,10,11,12b,13,14,14a,14b-
 20 hexadecahidro-piceno-2-carboxílico (C25).

Em outra modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (I) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de fórmula (If):



(If)

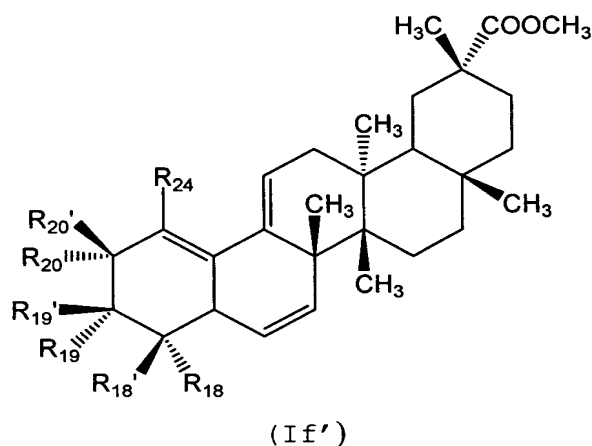
em que:

- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
- 10 cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
- 15 um grupo metileno,
- $R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{21}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um
- 20

grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

- 5 R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- 10 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV}
- 15 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 20 R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (If) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (If'):



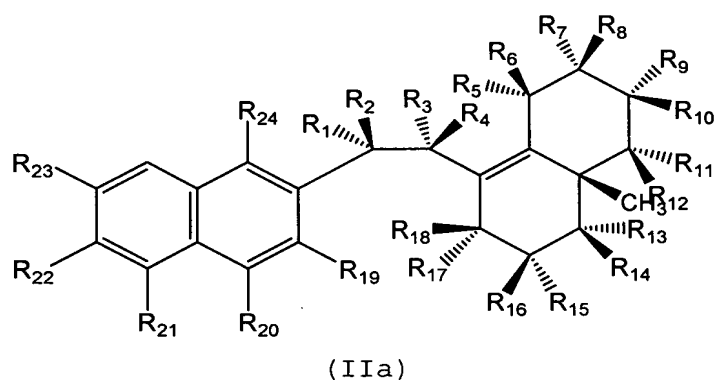
em que:

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila;
 5 halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é
 hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em
 que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo
 alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio;
 10 alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo
 COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12}
 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
 não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV}
 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-
 15 C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n
 está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada
 par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ grupo junto
 com o carbono ao qual eles estão ligados;
 R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

20 Um exemplo particular desta subestrutura (If') é metil
 éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-
 dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-
 hexadecahidro-piceno-2-carboxílico (C26).

Em outra modalidade particular da invenção, o composto de fórmula (II) usado na prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK é um composto de fórmula (IIa):

5



em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16},$
 10 R_{17}, R_{18}, R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
 15 cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
 R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12}
 20 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n

é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

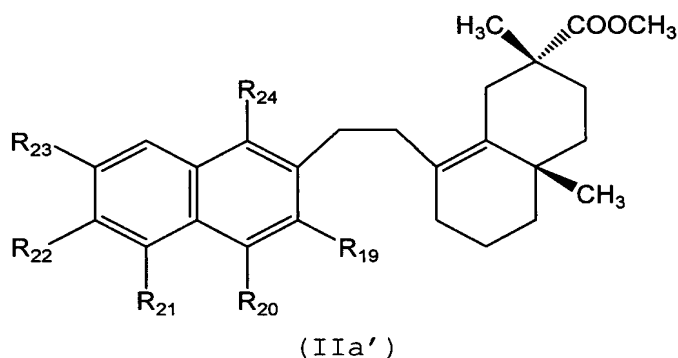
R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xx} (em que R^{xx} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxI})(R^{xxII})$, em que R^{xxI} e R^{xxII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

R_{22} e R_{23} são:

- hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxIII} (em que R^{xxIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxIV})(R^{xxV})$, em que R^{xxIV} e R^{xxV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R_{24} está na posição *para* com respeito a R_{20} ; ou
- OR_{22}' e OR_{23}' respectivamente, em que R_{22}' e R_{23}' são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxVI} (em que R^{xxVI} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxVII})(R^{xxVIII})$, em que R^{xxVII} e R^{xxVIII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-

C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *meta* com respeito a R₂₀.

5 Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (IIa) usados na presente invenção compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (IIa'):



em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xv})(R^{xvi}), em que R^{xv} e R^{xvi} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

20 R₂₁ e R₂₄ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xxi})(R^{xxii}), em que R^{xxi} e R^{xxii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode

formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{xxiv})(R^{xxv})$, em que R^{xxiv} e R^{xxv} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

Um exemplo particular desta subestrutura (IIa') é:
- metil éster de ácido 8-[2-(6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-naftalen-2-il)-etil]-2,4a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-carboxílico (C27).

Os compostos da invenção agem como agentes bloqueadores da biossíntese de fosforilcolina por meio do bloqueio seletivo da enzima colina quinase (ChoK) e têm mostrado um efeito seletivo na sinalização da via necessária para a transformação de certos oncogenes que não afetam as células normais com a mesma intensidade e, por isso, deixam uma margem suficiente para uma maior eficácia no tratamento do tumor.

Por conseguinte, em uma modalidade particular, a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida ou tratada é câncer, preferivelmente selecionado de câncer de mama, pulmão, colorretal e pancreático.

Por outro lado, os ensaios biológicos realizados permitem estender o uso dos compostos descritos na presente invenção para o tratamento de condições virais, parasitárias, bacterianas e fúngicas porque alguns

parasitas tais como *Plasmodium falciparum* ou *Trypanosoma cruzi*, alguns vírus tais como *adenovirus*, bactérias tais como *Streptococcus pneumoniae* e fungos tais como *Candida albicans* requerem a via de síntese metabólica de fosfatidilcolina através de colina quinase para completar seus ciclos infecciosos em seres humanos e animais. Neste sentido, a bibliografia antecedente suporta o papel da enzima ChoK no metabolismo intracelular de certos nucleosídeos em células Hep-G2, o uso de dita enzima como um marcador enzimático em doenças parasitárias e a participação da mesma na biossíntese de fosfolipídios importantes para vírus, bactérias e fungos.

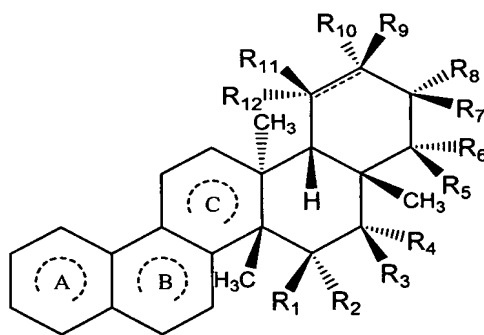
Conseqüentemente, em outra modalidade, a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença viral, preferivelmente causada por *Adenovirus*.

Em outra modalidade, a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença parasitária, preferivelmente causada por *Plasmodium* ou *Trypanosoma*.

Em outra modalidade, a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é doença bacteriana, preferivelmente causada por *Streptococcus*.

Em outra modalidade, a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença fúngica, preferivelmente causada por *Candida*.

Outro objeto da presente invenção são os compostos de fórmula geral (I):



(I)

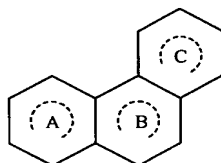
em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente
 5 hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída
 ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não
 substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são
 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um
 grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada
 10 par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual
 eles estão ligados;

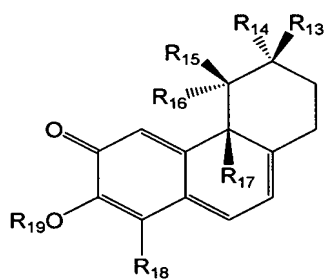
R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12}
 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo
 COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12}
 15 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
 não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em
 que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo
 alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um
 número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
 20 um grupo metileno;

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação
 simples;

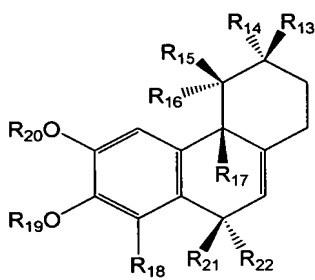
e em que a estrutura tricíclica



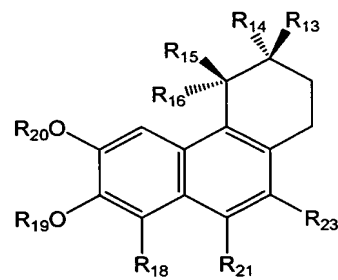
é selecionada das seguintes estruturas:



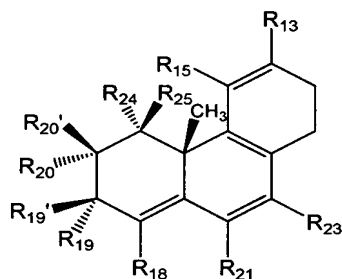
(a)



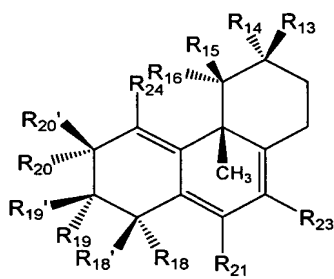
(b)



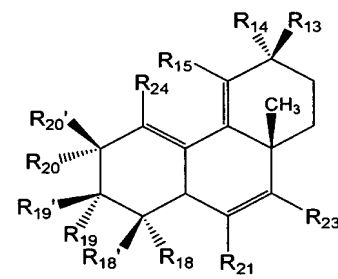
(c)



(d)



(e)



(f)

em que:

- 5 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂;
- 10 um grupo OCOR^{VIII}, em que R^{VIII} é (CH₂)₂COOH ou (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₁₇ é hidrogênio ou metila;

- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo
 5 alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou
 10 não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o
 15 carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio;
- ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, com as seguintes
 20 condições:
- quando a estrutura tricíclica é (a) então o composto de fórmula (I) não é:
 - Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - 25 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;

- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- 5 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-10 6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 15 - Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 25 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-

tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;

5 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-

tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;

10 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-

tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;

15 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-

tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico;

20 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-

tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;

25 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-

tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.

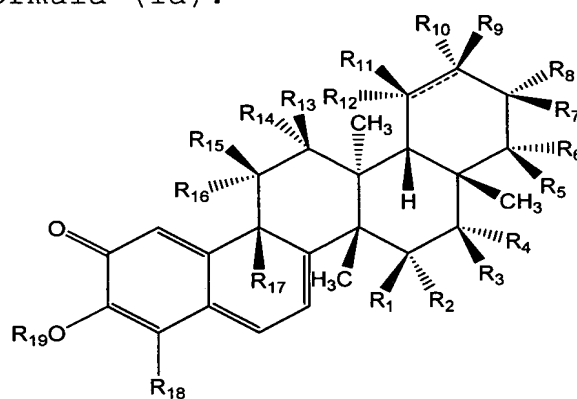
- quando a estrutura tricíclica é (b) e R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio ou um grupo acila, então:

- R₅ é hidroxila; ou

- R_{21} e R_{22} formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados e R_{10} não é $COOH$.

- quando a estrutura tricíclica é (c) e R_{19} e R_{20} são ambos CH_3 , então R_{15} e R_{16} não formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

Em um aspecto particular, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula (Ia):



(Ia)

em que

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou

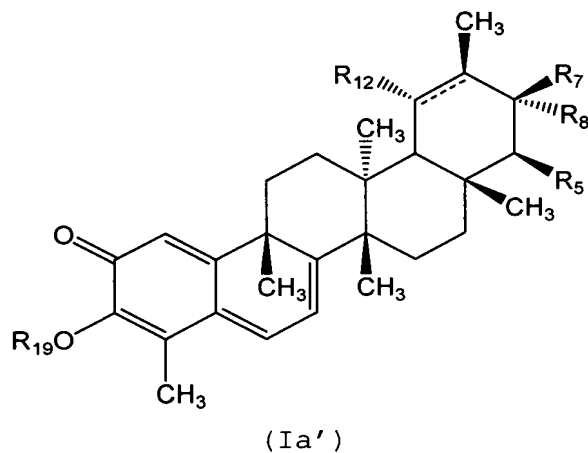
- não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
- 5 um grupo metileno,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} e R_{16} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são
- 10 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{17} é hidrogênio ou metila;
- 15 R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- 20 R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
- 25 hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
- a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

com a condição que o composto de fórmula (Ia) não seja:

- Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- 5 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- 10 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 15 - 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 20 - 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 25 - Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropicen-4-il) éster de ácido succínico;

- 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
5 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;
- 10 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido
dimetilcarbâmico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
15 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ia) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ia'):



20

em que

R_5 é hidroxila ou um grupo OCOR em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$;

R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{12} é independentemente hidrogênio ou um halogênio; e R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

com a condição que o composto de fórmula (Ia') não seja:

- Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;

- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- 5 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-10 2,10-diona;
- 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-15 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropicen-4-il) éster de ácido succínico;
- 20 - 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropicen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-25 tetradecahidropicen-3-il éster de ácido acético;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidropicen-3-il éster de ácido dodecanóico;

- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;
 - 5 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico;
 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
 - 10 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
 - 15 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.
- Exemplos particulares desta subestrutura (Ia') são:
- Éster de ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il propiônico (C1);
 - 20 - Éster de ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico (C2);
 - 12-Bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
 - 25 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona (C3);
 - Éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

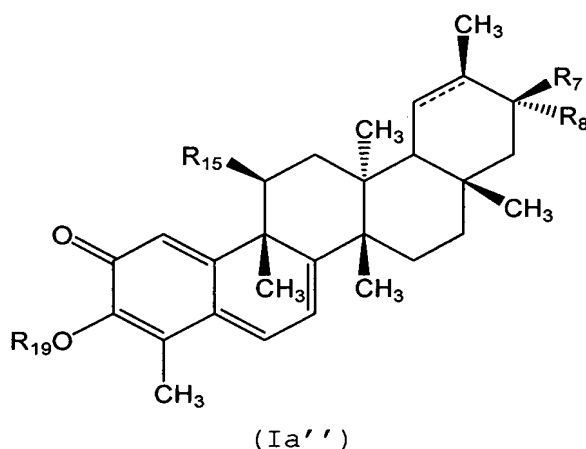
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il dimetilcarbâmico (C4);

- Éster de ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

5 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico (C5);

- 3,9,10-trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-piceno-2-ona (C6).

10 Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ia) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ia''):



15 em que:

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída, arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída, um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente

20 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂, ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₅ é hidrogênio ou halogênio;

R₁₉ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
 5 N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
 a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação
 10 simples,

com a condição que o composto de fórmula (Ia'') não seja:

- 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
 7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
 picen-2-ona;
- 15 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-
 piceno-2,10-diona.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ia'') são:

- 14-bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
 20 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-
 piceno-2,10-diona (C7);
- Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-
 dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
 tetradecahidro-piceno-3-il acético (C8);
- 25 -Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-
 dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
 tetradecahidro-piceno-3-il nicotínico (C9);

-3,10-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-

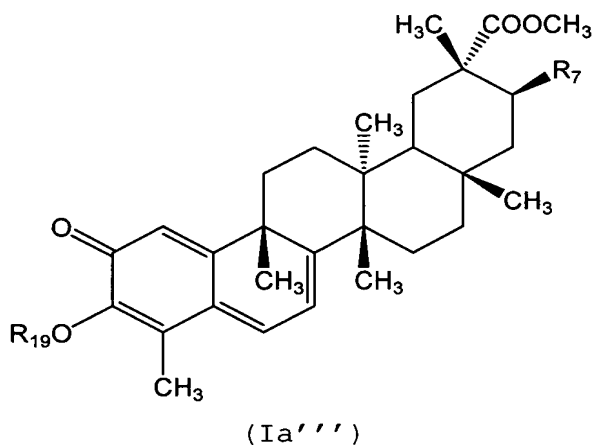
7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
piceno-2-ona (C10);

-3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-

5 7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro-6bH,9H-piceno-2,10-
diona (C11).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
(Ia) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
(Ia'''):

10



em que:

R₇ é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C₁-C₁₂
15 substituída ou não substituída, arila C₆-C₁₀ substituída ou
não substituída, ou um grupo amino N(R')(R''), em que R' e
R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
C₁-C₁₂; e

R₁₉ é alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um
20 grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila
C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀
substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em
que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo

alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

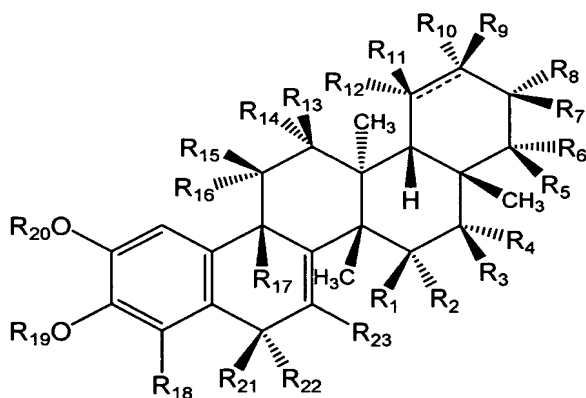
com a condição que o composto de fórmula (Ia''') não seja:

- 5 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- 10 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ia''') são:

- 15 - Metil éster de ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-10-propioniloxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico (C13);
- 20 - Metil éster de ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico (C14).

Em outro aspecto particular, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula (Ib):



(Ib)

em que:

5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
 10 cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em
 15 que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
 20 um grupo metileno,

$R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não

substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

5 R_{17} é hidrogênio ou metila;

R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
10 alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou
15 amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

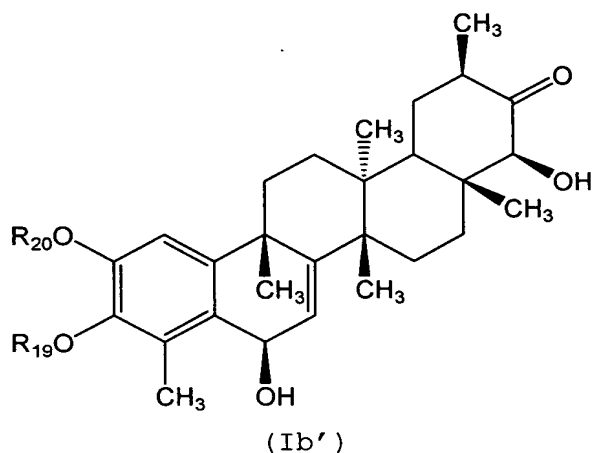
a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação
20 simples,

com a condição de quando R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio ou um grupo acila, então:

R_5 é hidroxila; ou

R_{21} e R_{22} formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao
25 qual eles estão ligados e R_{10} não é $COOH$.

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ib) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ib'):

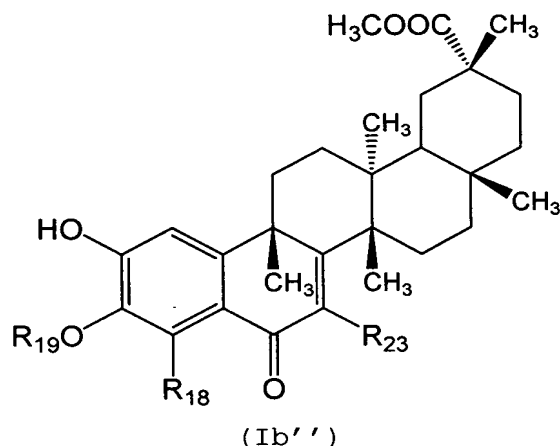


em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente alquila C₁-C₁₂ substituída ou
 5 não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio;
 hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída;
 arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
 N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-
 10 C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1
 e 3); ou trifluorometila.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ib') é éster
 de ácido 4-nitro-(3-dimetilcarbamoilo-5,9-dihidroxi-
 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-
 15 5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-
 piceno-2-il) benzóico (C₁₅).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
 (Ib) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
 (Ib''):



em que:

R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

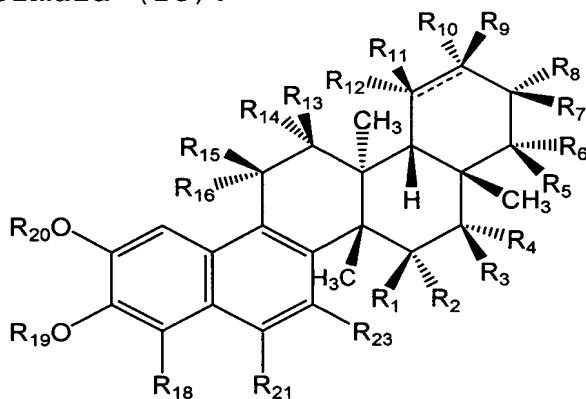
R₁₉ é hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

R₂₃ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ib'') são:

- Metil éster de ácido 7,10,11-trihidroxí-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (F16);
- 5 - Metil éster de ácido 9-formil-10,11-dihidroxí-
2,4a,6a,12b,14a-pentametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C17);
- Metil éster de ácido 11-hidroxi-10-(2-metoxi-
10 etoximetoxi)-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico (C18).

Em outro aspecto particular, a invenção é dirigida aos
compostos de fórmula (Ic):



(Ic)

em que:

- 20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente
hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída
ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não
substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são
independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou

cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo
 5 COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um
 10 número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um
 15 grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou
 20 alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-
 25

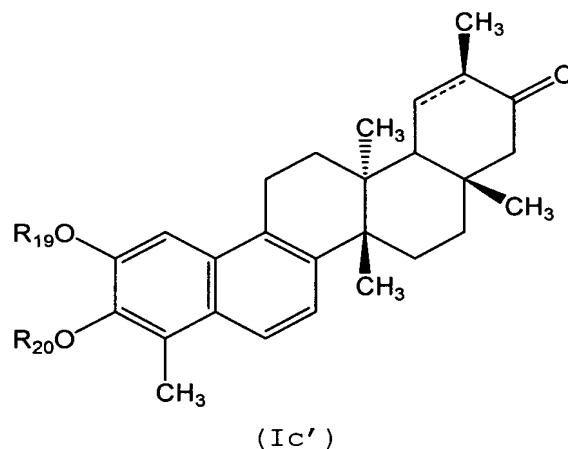
$C_{12})-O\text{-alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

- 5 com a condição de quando R_{19} e R_{20} são ambos CH_3 , então R_{15} e R_{16} não formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ic) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula

10 (Ic'):



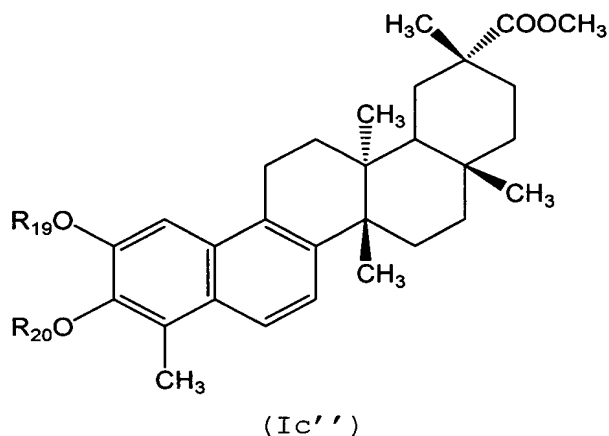
em que:

- R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12}
- 15 substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-
- 20 $C_{12})-O\text{-alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3) ou trifluorometila; e
- a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Exemplos particulares desta subestrutura (Ic') são:

- 10,11-Dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2*H*-piceno-3-ona
(C19);
- 5 - 10,11-Dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4*H*-piceno-3-ona
(C20).

Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula
(Ic) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
10 (Ic''):

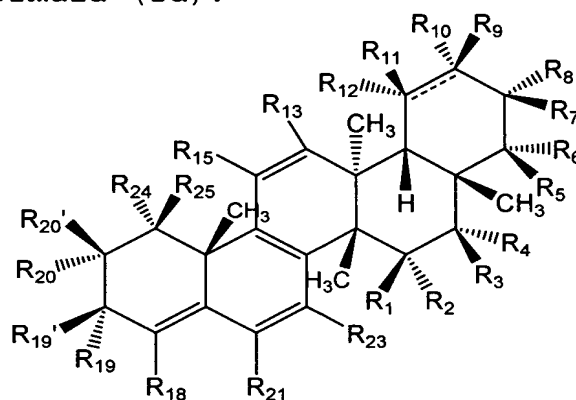


em que:

- 15 R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
- 20 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ic'') é metil éster de ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidropiceno-2-carboxílico (C21).

5 Em outro aspecto particular, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula (Id):



(Id)

10 em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou
 15 cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo
 20 COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo

alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R_{13} , R_{15} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; 5 hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao 10 qual eles estão ligados;

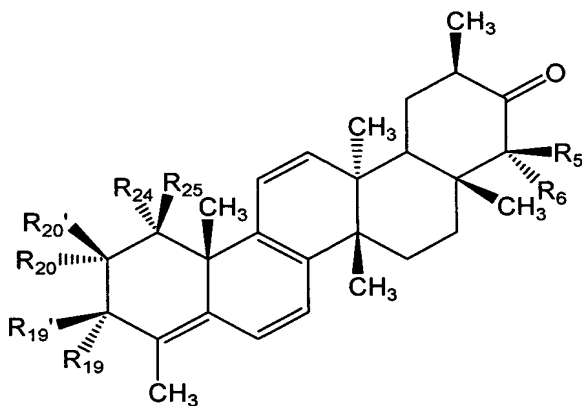
R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou 15 alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou 20 não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o 25 carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Id) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Id'):



(Id')

em que:

R₅ e R₆ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

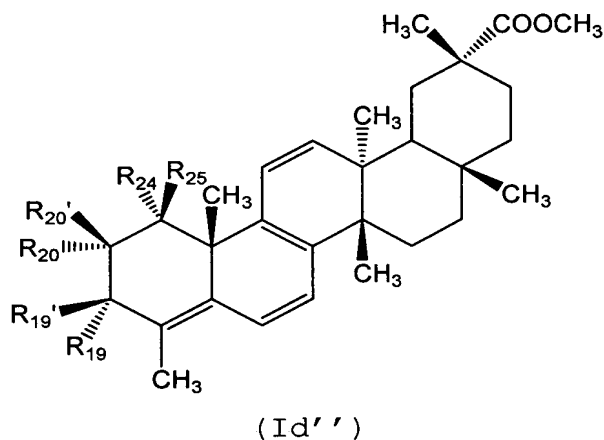
R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Exemplos particulares desta subestrutura (Id') são:

- 1-Bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-
5 6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1*H*-piceno-
2,3,10-triona (C22);
- 1-Bromo-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-
6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1*H*-piceno-
2,3,10-triona (C23).

10 Em outra modalidade preferida, os compostos de fórmula (Id) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Id''):



15 em que:

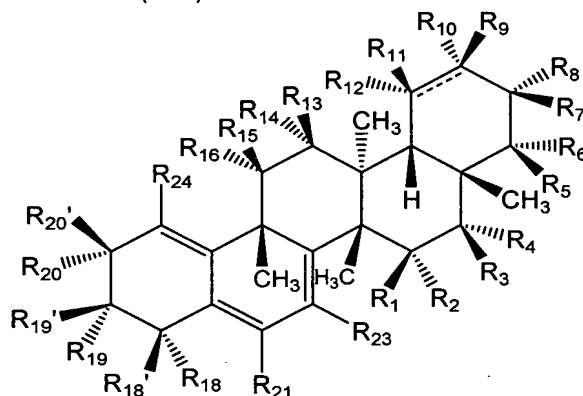
R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12}); um grupo [alquil(C_1 - C_{12})-O-alquil(C_1 - C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada

par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₂₄ e R₂₅ são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

- 5 Um exemplo particular desta subestrutura (Id'') é metil éster de ácido 12-bromo-2,4a,6a,9,12a,14a-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,10,11,12,12a,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico (C24).

Em outro aspecto particular, a invenção é dirigida aos
10 compostos de fórmula (Ie):



(Ie)

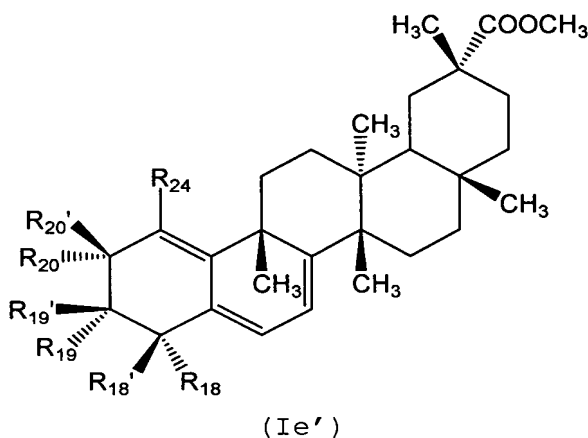
em que:

- 15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou
20 cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo

- COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo
- 5 alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;
- R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
- 10 substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 15 R₁₈ e R₁₈' são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;
- 20 R₁₉, R₁₉', R₂₀ e R₂₀' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV}
- 25 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e a ligação ----- significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (Ie) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula (Ie'):



em que:

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

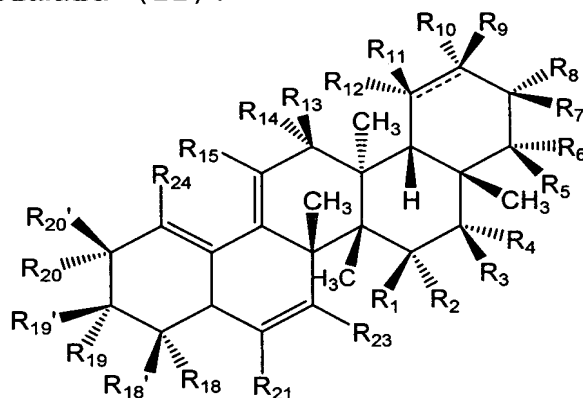
R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[\text{alquil}(C_1-C_{12})-\text{O}-\text{alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada

par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₂₄ é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Um exemplo particular desta subestrutura (Ie') é metil
éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,9,12b-hexametil-10,11-
5 dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,9,10,11,12b,13,14,14a,14b-
hexadecahidro-piceno-2-carboxílico (C25).

Em outro aspecto particular, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula (If):



(If)

em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente
15 hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída
ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não
substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são
independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou
cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao
20 qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂
substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo
COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂

substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um
5 número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um
10 grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

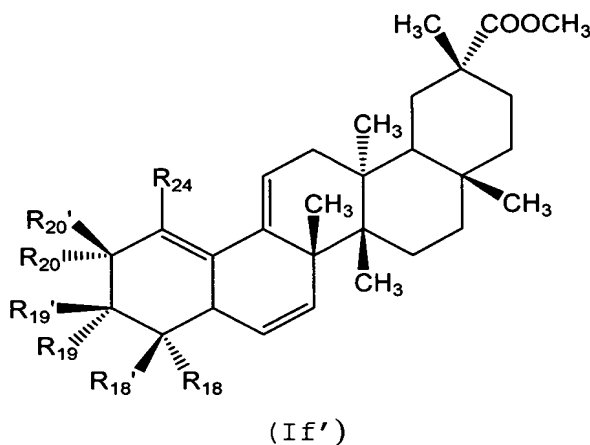
R₁₈ e R_{18'} são independentemente hidrogênio; hidroxila;
15 halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio;
20 alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-
25 C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₂₄ é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula (If) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
5 (If'):



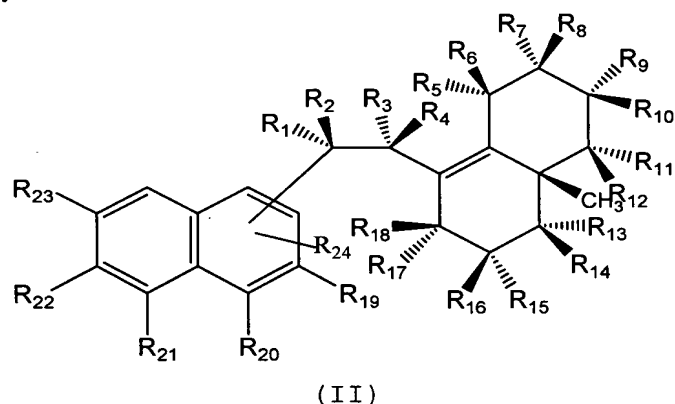
em que:

R₁₈ e R_{18'} são independentemente hidrogênio; hidroxila;
10 halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é
hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em
que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo
alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;
R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio;
15 alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo
COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂
substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou
não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV}
são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-
20 C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n
está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada
par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O grupo junto
com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

Um exemplo particular desta subestrutura (If') é metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-hexadecahidro-piceno-2-carboxílico (C26).

Outro aspecto da invenção é formado pelos compostos de fórmula (II):



em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um

grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xx} (em que R^{xx} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxI})(R^{xxII})$, em que R^{xxI} e R^{xxII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

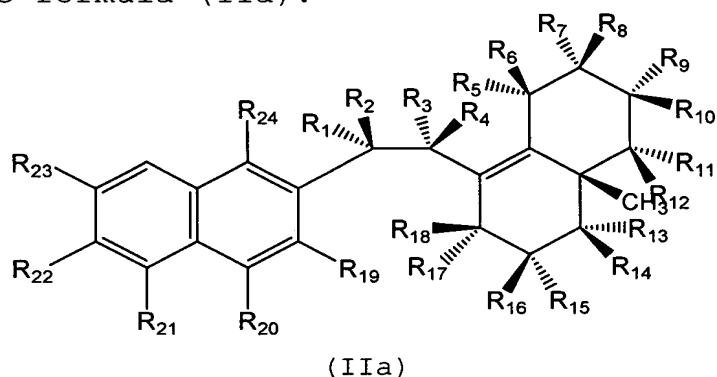
R_{22} e R_{23} são:

- hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxIII} (em que R^{xxIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxIV})(R^{xxV})$, em que R^{xxIV} e R^{xxV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R_{24} está na posição para com respeito a R_{20} ; ou
- OR_{22}' e OR_{23}' respectivamente, em que R_{22}' e R_{23}' são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxVI} (em que R^{xxVI} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{xxVII})(R^{xxVIII})$, em que R^{xxVII} e R^{xxVIII} são

independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *meta* com respeito a R₂₀.

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em um aspecto particular, a invenção é dirigida aos compostos de fórmula (IIa):



em que:

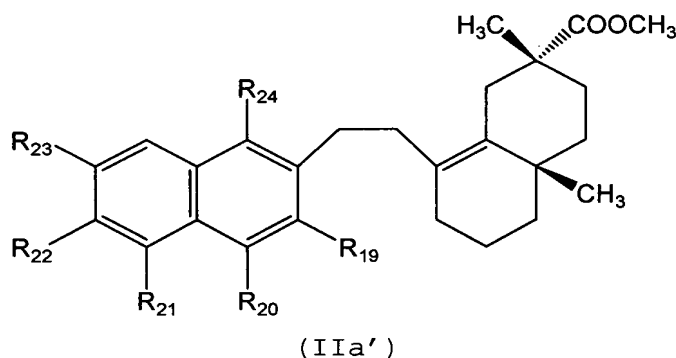
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xv})(R^{xvi}), em que R^{xv} e R^{xvi} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR^{xvii} (em que R^{xvii} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou

- não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{xxviii})(R^{xxix}), em que R^{xxviii} e R^{xxix} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos
- 5 formam um grupo metileno,
- R₂₁ e R₂₄ são independentemente alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xx} (em que R^{xx} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
- 10 N(R^{xxi})(R^{xxii}), em que R^{xxi} e R^{xxii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;
- R₂₂ e R₂₃ são:
- 15 - hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxiii} (em que R^{xxiii} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxiv})(R^{xxv}), em que R^{xxiv} e R^{xxv}
- 20 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *para* com respeito a R₂₀; ou
- 25 - OR₂₂' e OR₂₃' respectivamente, em que R₂₂' e R₂₃' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxvi} (em que R^{xxvi} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀

substituída ou não substituída; ou amino
 $N(R^{XXVII})(R^{XXVIII})$, em que R^{XXVII} e R^{XXVIII} são
 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 -
 C_{12} ; um grupo [alquil(C_1 - C_{12})-O-alquil(C_1 - C_{12})-] $_n$ (em
 5 que n está compreendido entre 1 e 3); ou
 trifluorometila quando R_{24} está na posição *meta* com
 respeito a R_{20} .

Em uma modalidade preferida, os compostos de fórmula
 10 (IIa) compreendem uma subestrutura tendo a seguinte fórmula
 (IIa'):



15 em que:

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila;
 halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída;
 arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino
 $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente
 20 hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; ou cada par pode
 formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual
 eles estão ligados;

R_{21} e R_{24} são independentemente hidrogênio; hidroxila;
 halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída;

arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xxi})(R^{xxii}), em que R^{xxi} e R^{xxii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual
 5 eles estão ligados;

R₂₂ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xxiv})(R^{xxv}), em que R^{xxiv} e R^{xxv} são independentemente
 10 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

Um exemplo particular desta subestrutura (IIa') é:

- metil éster de ácido 8-[2-(6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-naftalen-2-il)-etil]-2,4a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-carboxílico (C27).

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a um processo para preparar compostos de fórmula (I) compreendendo as características seguintes:

20 a) A metodologia usual para a introdução quimiosseletiva na hidroxila em C-3 do derivado de friedelano natural da família química de metileno triterpenoquinonas relacionadas à pristimerina requer uma análise das condições de basicidade para
 25 abstração do próton fenólico e subsequente reação com os agentes de acilação indicados ou agentes de outro tipo. É relevante que, se o controle de pH não é apropriado, ocorrem reações em C-6 que complicam o processo sintético.

- 5 b) O método para a introdução quimiosseletiva em C-23 dos grupos indicados será realizado por oxidação controlada com reagentes específicos para sistemas aromáticos de alila e subseqüentes transformações da funcionalidade desta forma obtida.
- c) Por meio de um processo já estudado, C-25 será transformado em um grupo fluorometil e as subseqüentes transformações do grupo funcional permitirão alcançar os grupos indicados.
- 10 d) O uso de reações de halogenação heterolíticas e homolíticas junto com processos de oxidação quimiosseletiva e a introdução de nitrogênios por meio do uso de azidas forma parte de quaisquer dos métodos a serem usados para obtenção dos objetivos.
- 15 e) Tomando vantagem das funcionalizações em C-11, a metodologia estudada previamente será usada para obter duplas ligações C11-C12 que servirão como um grupo funcional para aplicar uma TGF (transformações de grupo funcional) a eles com o
- 20 propósito de preparar os compostos considerados.
- f) As posições C-15 e C16 têm sido funcionalizadas realizando reações de oxidação alílicas de duplas ligações no anel E ou no anel C e a partir de então para frente, a aplicação de TGF.
- 25 g) As posições C-19, C-20, C-21 e C-22 podem ser parcialmente funcionalizadas em alguns substratos de partida, e a química para introduzir grupos funcionais neste anel tem sido amplamente elaborada.

Exemplos particulares da presente invenção são descritos na seção de exemplo de preparação, no entanto, um técnico no assunto poderia alcançar a síntese de quaisquer dos compostos descritos por compostos sintéticos
5 convencionais do estado da técnica.

O termo "sais, solvatos, pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis" se refere a qualquer sal, éster, solvato ou qualquer outro composto farmacêutico que quando é administrado a um receptor é capaz de proporcionar
10 (diretamente ou indiretamente) um composto tal como descrito no presente documento. Entretanto, será observado que sais farmacêuticamente inaceitáveis também estão dentro do escopo da invenção porque estes últimos podem ser úteis na preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis. A
15 preparação de sais, pró-fármacos e derivados pode ser realizada por meio de métodos conhecidos na técnica.

Por exemplo, sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos proporcionados no presente documento são sintetizados por meio de métodos químicos convencionais a
20 partir de um composto original contendo um resíduo ácido ou básico. Tais sais são preparados geralmente, por exemplo, reagindo as formas de ácido ou base livres dos compostos com a quantidade estequiométrica da base ou ácido adequados em água ou um solvente orgânico ou uma mistura de ambos.
25 Meios não aquosos tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são geralmente preferidos. Exemplos de sais de adição de ácido incluem sais minerais de adição de ácido tais como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato e sais

orgânicos de adição de ácido tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato. Exemplos de sais de adição de base
5 incluem sais inorgânicos tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio, amônio, magnésio, alumínio e lítio e sais de base orgânica tais como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquiletoetanolamina, trietanolamina, glucamina e sais de aminoácidos básicos.

10 Os derivados ou pró-fármacos particularmente preferidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos desta invenção quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, fazendo um composto administrado oralmente ser absorvido mais
15 facilmente pelo sangue), ou melhorando a liberação do composto original em um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou o sistema linfático) em relação às espécies originais.

Qualquer composto que é um pró-fármaco de um composto
20 de fórmula (I) ou de fórmula (II) está dentro do escopo da invenção. O termo "pró-fármaco" é usado em seu sentido amplo e inclui aqueles derivados que são convertidos *in vivo* nos compostos da invenção. Tais derivados são evidentes para os técnicos no assunto e dependendo dos
25 grupos funcionais presentes na molécula e sem limitação, incluem os seguintes derivados dos presentes compostos: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres sulfonato de sal metálico, carbamatos e amidas. Exemplos de métodos para produzir um pró-fármaco de um dado composto

ativo são conhecidos pelo técnico no assunto e podem ser encontrados, por exemplo, em Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook de Drug design e Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

5 Os compostos da invenção podem estar em forma cristalina como compostos livres ou como solvatos e se pretende que ambos estejam dentro do escopo da presente invenção. Os métodos de solvatação são geralmente conhecidos na técnica. Os solvatos adequados são solvatos
10 farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade particular, o solvato é um hidrato.

Os compostos da presente invenção representados pela fórmula (I) descritos previamente podem incluir enantiômeros, dependendo da presença de centros quirais em
15 um C, ou isômeros, dependendo da presença de ligações múltiplas (por exemplo, Z, E). Os isômeros, enantiômeros ou diastereoisômeros individuais e as misturas dos mesmos estão incluídos dentro do escopo da presente invenção.

Os diferentes substituintes selecionados para os
20 diferentes compostos da invenção proporcionam uma série de fatores que afetam consideravelmente os valores de log P. Portanto, os grupos hidroxila agem como doadores de pontes de hidrogênio e ligações intra ou intermoleculares podem ser estabelecidos mesmo no caso de fenóis. A presença de
25 grupos carbonila ou carboxila gera grupos de aceptores de próton na molécula. A presença de halogênios gera carbonos muito deficientes e modifica consideravelmente as propriedades biológicas. Os grupos amino geram bons nucleófilos na molécula e na maioria dos casos modificam

significativamente sua polaridade e polarizabilidade, e a presença de grupos alquila e/ou arila adicionais aumenta a liofilicidade das moléculas.

A presente invenção adicionalmente proporciona
5 composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') ou misturas dos mesmos, um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou
10 estereoisômero farmacêuticamente aceitável dos mesmos, junto com um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável para a administração a um paciente.

As composições farmacêuticas podem ser administradas
15 por qualquer via de administração adequada, por exemplo, via oral, tópica, retal ou parenteral (incluindo via subcutânea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular e intravenosa).

As formas farmacêuticas adequadas para administração
20 oral incluem qualquer composição sólida (comprimidos, pastilhas, cápsulas, grânulos, etc.) ou composição líquida (soluções, suspensões, emulsões, xaropes, etc.) e podem conter excipientes convencionais conhecidos na técnica, tais como agentes aglutinantes, por exemplo, xarope,
25 acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; preenchedores (do inglês fillers), por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para a preparação de comprimidos, por exemplo, estearato de

magnésio, desintegrantes, por exemplo, amido, polivinilpirrolidona, glicolato de amido de sódio ou celulose microcristalina; ou agentes umectantes farmacêuticamente aceitáveis tais como laurilsulfato de sódio.

As composições sólidas orais podem ser preparadas por meio de métodos convencionais para mistura, preenchimento ou preparação de comprimidos. As operações de mistura repetidas podem ser usadas para distribuir o ingrediente ativo por todas as composições usando grandes quantidades de agentes de preenchimento. Tais operações são convencionais na técnica. Os comprimidos podem ser preparados, por exemplo, por meio de granulação seca ou úmida e podem ser opcionalmente revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal, particularmente com um revestimento entérico.

As composições farmacêuticas podem ser adaptadas também para administração parenteral, tais como soluções, suspensões ou produtos liofilizados estéreis em uma forma farmacêutica unitária adequada. Excipientes adequados, tais como agentes de carga, agentes de tamponamento ou tensoativos podem ser usados.

As formulações mencionadas serão preparadas usando métodos usuais tais como aqueles descritos ou referidos na Farmacopéia Espanhola ou Farmacopéia dos Estados Unidos e em textos de referência similares.

A administração dos compostos ou composições usados na presente invenção pode ser por qualquer método adequado, tais como infusão intravenosa, preparações orais e

administração intraperitoneal e intravenosa. No entanto, a via de administração preferida dependerá das condições do paciente. A administração oral é preferida devido ao conforto para o paciente e ao caráter crônico das doenças a serem tratadas.

Para sua aplicação em terapia, os compostos de fórmula (I) e fórmula (II) se encontrarão preferivelmente em formas substancialmente puras ou farmacologicamente aceitáveis, isto é, os compostos de fórmula (I) e fórmula (II) têm um nível de pureza farmacologicamente aceitável excluindo os excipientes farmacologicamente aceitáveis e não incluindo material considerado tóxico em níveis de dosagem normais. Os níveis de pureza para um composto de fórmula (I) ou para um composto de fórmula (II) preferivelmente superam 50%, mais preferivelmente superam 70%, mais preferível superam 90%. Em uma modalidade preferida, eles superam 95%.

A quantidade terapeuticamente efetiva do composto de fórmula (I) ou do composto de fórmula (II) a ser administrada irá geralmente depender, entre outros fatores, do indivíduo que será tratado, da gravidade da doença que este indivíduo sofre, da forma de administração escolhida, etc. Por esta razão, as doses mencionadas nesta invenção devem ser consideradas como guia para o técnico no assunto e este último deve ajustar as doses de acordo com as variáveis mencionadas previamente. No entanto, um composto de fórmula (I) pode ser administrado uma ou mais vezes ao dia, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia em uma quantidade total diária típica compreendida entre 1 e 200 mg/kg de massa corporal/dia, preferivelmente 1-10 mg/kg de

massa corporal/dia. Da mesma maneira, um composto de fórmula (II) pode ser administrado uma ou mais vezes ao dia, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia em uma quantidade total diária típica compreendida entre 1 e 200
5 mg/kg de massa corporal/dia, preferivelmente 1-10 mg/kg de massa corporal/dia.

Os compostos descritos nesta invenção, seus sais, pró-fármacos e/ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis, bem como as composições farmacêuticas contendo os mesmos podem
10 ser usados juntos com outros fármacos adicionais para proporcionar uma terapia de combinação. Ditos fármacos adicionais podem formar parte da mesma composição farmacêutica ou podem ser proporcionados alternativamente na forma de uma composição separada para sua administração
15 simultânea ou não simultânea com a composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou de fórmula (II), ou um pró-fármaco, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Os outros fármacos podem formar parte da mesma
20 composição ou serem proporcionados como uma composição separada para sua administração ao mesmo tempo ou em tempos diferentes.

Um último objeto da invenção é formado por um composto de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Ic'), (Ic''), (Id), (Id'), (Id''), (Ie),
25 (Ie'), (If), (If'), (II), (IIa), (IIa') ou misturas dos mesmos, ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável dos mesmos para

uso no tratamento de câncer, doenças parasitárias, doenças bacterianas ou doenças fúngicas.

Os exemplos seguintes são dados somente como uma ilustração adicional da invenção, não devem ser interpretados como limitantes da invenção segundo é definida nas reivindicações.

EXEMPLOS

EXEMPLOS DE PREPARAÇÃO

Exemplo 1

Composto C3: 12-bromo-3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona

300 g de casca de raiz de *Maytenus amazonica* foram extraídos em 2 litros de uma mistura de solvente de éter n-hexano-etílico 1:1 em equipamento soxhlet sob refluxo durante 48 horas, obtendo 70 gramas de um sólido avermelhado depois de evaporar o solvente. O extrato foi cromatografado em uma coluna de sephadex LH-20, usando uma mistura de n-hexano-CHCl₃-MeOH 2:1:1 como eluente. Foi obtido um total de 41 frações que foram reunidas em sete grupos (A, B, C, D, E, F e G) de acordo com a cromatografia em camada delgada. Estes grupos foram por sua vez fracionados em colunas de sephadex LH-20, em colunas de sílica gel em pressão média e em placas de preparação, das quais o composto de partida 22β-hidroxi-tingenona ou [3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona] foi obtido.

342 mg (0,78 mmoles) de 22 β -hidroxi-tingenona em 50 ml de CH₂Cl₂ seco, sob uma atmosfera inerte e a 0°C foram tratados com 1,5 eq de BBr₃ (1M). A mistura de reação foi seguida por cromatografia em camada delgada, e foi deixada
5 agitando durante 30 minutos até que ficasse sem o produto de partida. Após este tempo, 50 ml de água destilada fria foi adicionada e a mistura foi agitada durante outros 30 minutos. Então, uma extração com CH₂Cl₂ foi realizada. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio anidro
10 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sephadex LH-20 usando mistura de n-hexano:clorofórmio:metanol 2:1:1 como eluente e em uma coluna de cromatografia de sílica gel usando n-hexano-acetato de etila 7:3 como eluente. 111 mg (27%) do
15 produto C3 foi obtido.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50 (3H, s, Me-27); 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz, Me-30); 1,29 (3H, s, Me-26); 1,36 (3H, s, Me-28); 1,44 (3H, s, Me-25); 2,20 (3H, s, Me-23); 2,61 (1H, m, H-20); 3,70 (1H, d, J = 2,9 Hz, H-22); 4,03 (1H, dd, J_1 =
20 2,6, J_2 = 10,2 Hz, H-19); 6,32 (1H, d, J = 7,2 Hz, H-7); 6,50 (1H, d, J = 1,3 Hz, H-1); 7,00 (1H, dd, J_1 = 1,3, J_2 = 7,1 Hz, H-6). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10,2 (c, C-23); 20,3 (c, C-27); 20,9 (c, C-30); 21,7 (c, C-26); 27,9 (t, C-16); 28,0 (t, C-15); 28,9 (t, C-12); 30,9 (c, C-28); 33,4 (t, C-11);
25 37,9 (c, C-25); 40,0 (d, C-20); 40,4 (s, C-14); 42,7 (s, C-9); 44,4 (s, C-13); 45,5 (s, C-17); 48,7 (d, C-18); 76,6 (d, C-19); 77,2 (d, C-22); 118,6 (d, C-7); 119,6 (d, C-1); 127,7 (s, C-5); 133,7 (d, C-6); 146,1 (s, C-4); 149,5 (s, C-3); 164,1 (s, C-10); 167,9 (s, C-8); 178,4 (s, C-2);

216,5 (s, C-21). EM de alta resolução Calculado para (M^+ -Br) $C_{28}H_{36}O_4$ 436,2614, observado 436,2695.

Exemplo 2

5 **Composto C7: 14-Bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona**

100 mg (0,23 mmoles) de 22 β -hidroxi-tingenona, obtida de acordo com exemplo 1, foram dissolvidos em 10 ml de CH_2Cl_2 e foram tratados com 82 mg de NBS (2 eq) durante 2 h a temperatura ambiente. A mistura de reação foi seguida por CCD e quando não havia mais produto de partida, uma extração com CH_2Cl_2 foi realizada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, usando misturas de n-hexano:AcOEt em polaridade crescente desde 10% até 60% como um eluente para obter: 1,2 mg (1%) do composto C7 e uma mistura de outros compostos.

20 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99 (3H, s, Me-28); 1,00 (3H, d, $J= 5,2$ Hz, Me-30); 1,01 (3H, s, Me-27); 1,38 (3H, s, Me-26); 1,76 (3H, s, Me-25); 2,20 (3H, s, Me-23); 4,81 (1H, dd, $J_1= 6,7$ Hz, $J_2= 12,0$ Hz, H-11); 6,28 (1H, d, $J= 7,0$ Hz, H-7); 6,89 (1H, d, $J= 7,0$ Hz, H-6); 7,35 (1H, s, H-1). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10,2 (c, C-23); 14,9 (c, C-30); 19,5 (c, C-27); 21,2 (c, C-26); 28,3 (t, C-15); 31,7 (t, C-16); 32,0 (c, C-28); 35,0 (t, C-19); 37,6 (c, C-25); 38,1 (s, C-13); 41,6 (d, C-18); 42,4 (s, C-14); 42,8 (d, C-20); 44,3 (s, C-17); 44,9 (t, C-12); 46,8 (s, C-9); 51,6 (t, C-22);

58,3 (d, C-11); 117,9 (s, C-4); 118,4 (d, C-7); 121,1 (d, C-1); 129,6 (s, C-5); 131,4 (d, C-6); 152,9 (s, C-3); 162,7 (s, C-10); 165,4 (s, C-8); 178,3 (s, C-2); 212,8 (s, C-21). EM de alta resolução Calculado para $C_{28}H_{35}BrO_3$ 498,1770, observado 498,1801.

Exemplo 3

Composto C8: Éster de ácido (4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) acético

300 g de casca de raiz de *Maytenus amazonica* foram extraídos em 2 litros de uma mistura de solvente de éter n-hexano-etílico 1:1 em equipamento soxhlet sob refluxo durante 48 horas, obtendo 70 gramas de um sólido avermelhado depois de evaporar o solvente. O extrato foi cromatografado em uma coluna de sephadex LH-20, usando uma mistura de n-hexano- $CHCl_3$ -MeOH 2:1:1 como eluente. Foi obtido um total de 41 frações que foram reunidas em sete grupos (A, B, C, D, E, F e G) de acordo com a cromatografia em camada delgada. Estes grupos foram por sua vez fracionados em colunas de sephadex LH-20, em colunas de sílica gel em pressão média e em placas de preparação, das quais o composto de partida denominado tingenona foi obtido.

40 mg (0,096 mmoles) de tingenona em 10 ml de CH_2Cl_2 seco foram tratados com 0,04 ml (3 eq) de Et_3N seco e 0,01 ml (1,5 eq) de cloreto de acetila. A reação foi realizada a temperatura ambiente, seguida por CCD e agitada durante 2 h. O processo descrito nas reações prévias foi seguido. O

produto bruto foi purificado por cromatografia preparativa em sílica gel usando n-hexano:AcOEt (2:3) como uma fase móvel, para dar 24 mg (54%) do produto C8. O resíduo foi produto de partida.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (1H, dd, $J_1 = 1,3$, $J_2 = 7,0$ Hz, H-6); 6,50 (1H, d, $J = 1,4$ Hz, H-1); 6,35 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, H-7); 2,49 (1H, m, H-20); 2,36 (3H, s, Me-COO); 2,16 (3H, s, Me-23); 1,52 (3H, s, Me-25); 1,35 (3H, s, Me-26); 1,00 (3H, s, Me-27); 0,99 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, Me-30); 0,98 (3H, s, Me-28). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 11,1 (c, C-23); 14,8 (c, C-30); 19,5 (c, C-27); 20,3 (c, CH_3COO); 21,6 (c, C-26); 28,2 (t, C-15); 29,6 (t, C-12); 31,8 (t, C-19); 32,3 (c, C-28); 33,6 (t, C-11); 35,2 (t, C-16); 37,9 (s, C-17); 38,8 (c, C-25); 40,2 (s, C-13); 41,7 (d, C-20); 42,2 (s, C-9); 43,3 (d, C-18); 44,6 (s, C-14); 52,3 (t, C-22); 117,6 (d, C-7); 122,9 (d, C-1); 126,4 (s, C-5); 133,5 (s, C-4); 134,9 (d, C-6); 142,8 (s, C-3); 162,9 (s, C-10); 168,5 (s, CH_3COO); 170,4 (s, C-8); 177,3 (s, C-2); 213,4 (s, C-21). EM de alta resolução Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4$ 462,2770, observado 462,2784.

Exemplo 4

Composto C9: éster de ácido (4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) nicotínico

98 mg (0,23 mmoles) de tingenona (obtida de acordo com o exemplo 3) foram dissolvidos em 10 ml de CH_2Cl_2 seco e foram tratados com 0,097 ml (3 eq) de Et_3N seco, 62,12 mg (1,5 eq) de cloreto de nicotila e quantidades catalíticas

de DMAP. A reação foi realizada a temperatura ambiente, seguida por CCD e agitada durante 20 minutos. O processo descrito nas reações prévias foi seguido e o produto bruto foi purificado por cromatografia preparativa em sílica gel usando CH₂Cl₂:AcOEt (1:1) como uma fase móvel, para dar 55 mg (46%) de produto C9. O resíduo foi o produto de partida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (1H, dd, $J_1 = 0,9$, $J_2 = 2,1$ Hz, H_a); 8,81 (1H, dd, $J_1 = 1,7$, $J_2 = 4,9$ Hz, H_d); 8,43 (1H, dd, $J_1 = 1,9$, $J_2 = 8,2$ Hz, H_b); 7,44 (1H, m, HC); 7,13 (1H, dd, $J_1 = 1,2$, $J_2 = 7,0$ Hz, H-6); 6,53 (1H, d, $J = 1,3$ Hz, H-1); 6,38 (1H, d, $J = 7,1$ Hz, H-7); 2,49 (1H, m, H-20); 2,22 (3H, s, Me-23); 1,54 (3H, s, Me-25); 1,35 (3H, s, Me-26); 0,99 (3H, s, Me-27); 0,97 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, Me-30); 0,95 (3H, s, Me-28).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 11,23 (c, C-23); 14,84 (c, C-30); 19,54 (c, C-27); 21,59 (c, C-26); 28,26 (t, C-15); 29,63 (t, C-12); 31,78 (t, C-19); 32,30 (c, C-28); 33,69 (t, C-11); 35,23 (t, C-16); 37,91 (s, C-17); 38,81 (c, C-25); 40,23 (s, C-13); 41,65 (d, C-20); 42,29 (s, C-9); 43,26 (d, C-18); 44,64 (s, C-14); 52,26 (t, C-22); 117,6 (d, C-7); 123,0 (d, C-1); 123,2 (d, CH-Ar); 125,0 (s, C-Ar); 126,3 (s, C-5); 133,8 (s, C-4); 135,2 (d, C-6); 137,6 (d, CH-Ar); 142,7 (s, C-3); 151,3 (d, N-CH); 153,7 (d, N-CH); 162,8 (s, C-10); 162,9 (s, OCO-Nic); 170,7 (s, C-8); 176,8 (s, C-2); 213,3 (s, C-21). EM de alta resolução

Calculado para C₃₄H₃₉NO₄ 525,2879, observado 525,2899.

Exemplo 5

Composto C12: metil éster de ácido 3,10-dihidroxii-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-

**1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
pícen-2-carboxílico.**

1500 g de casca de raiz de *Salacia* foram extraídos em 2 litros de uma mistura de solvente de éter n-hexano-etílico 1:1, obtendo 5 gramas de um extrato avermelhado depois de evaporar o solvente. O extrato foi cromatografado em várias colunas de sílica gel, das quais composto C12 foi obtido.

10 **Exemplo 6**

Composto C14: metil éster de ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-pícen-2-carboxílico

300 g de casca de raiz de *Maytenus amazonica* foram extraídos em 2 litros de uma mistura de solvente de éter n-hexano-etílico 1:1 em equipamento soxhlet sob refluxo durante 48 horas, obtendo 70 gramas de um sólido avermelhado depois de evaporar o solvente. O extrato foi cromatografado em uma coluna de sephadex LH-20, usando uma mistura de n-hexano-CHCl₃-MeOH 2:1:1 como eluente. Foi obtido um total de 41 frações que foram reunidas em sete grupos (A, B, C, D, E, F e G) de acordo com a cromatografia em camada delgada. Estes grupos foram por sua vez fracionados em colunas de sephadex LH-20, em colunas de sílica gel em pressão média e em placas de preparação, das quais o composto de partida denominado pristimerina foi obtido.

65 mg (0,14 mmoles) de pristimerina em 5 ml de CH₂Cl₂ seco foram tratados com 0,062 ml (3 eq) de Et₃N seco, 0,02 ml (1,5 eq) de cloreto de N,N-dimetilcarbamoíla e quantidades catalíticas de DMAP. A reação foi realizada a 5 0°C e sob uma atmosfera inerte, seguida por CCD e agitada durante 24 h. Então ácido clorídrico diluído 5% foi adicionado até a neutralização. Então a fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ e foi seca com sulfato de magnésio anidro. Foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O 10 produto bruto foi purificado por cromatografia preparativa usando n-hexano:AcOEt (2:3) como uma fase móvel para render 36 mg (48%) do produto C14. O resíduo correspondeu ao produto de partida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (1H, dd, J₁= 1,4, J₂= 7,0 Hz, H-6); 6,46 (1H, d, J= 1,4 Hz, H-1); 6,29 (1H, d, J= 7,2 Hz, H-7); 3,56 (3H, s, OMe); 3,13 (s, N-CH₃); 3,00 (s, N-CH₃); 2,17 (3H, s, Me-23); 1,46 (3H, s, Me-25); 1,26 (3H, s, Me-26); 1,17 (3H, s, Me-30); 1,09 (3H, s, Me-28); 0,54 (3H, s, Me-27). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 10,97 (c, C-23); 18,09 (c, C-27); 21,63 (c, C-26); 28,39 (t, C-15); 29,38 (t, C-12); 29,67 (t, C-21); 30,29 (s, C-17); 30,61 (t, C-19); 31,34 (c, C-28); 32,40 (c, C-30); 33,45 (t, C-11); 34,49 (t, C-22); 36,15 (t, C-16); 36,57 (c, N-CH₃); 36,58 (c, N-CH₃); 37,99 (c, C-25); 38,99 (s, C-13); 40,14 (s, C-20); 42,23 (s, C-9); 44,07 (d, C-18); 44,87 (s, C-14); 51,34 (q, OCH₃); 117,5 (d, C-7); 122,9 (d, C-1); 126,5 (s, C-4); 133,1 (s, C-5); 134,5 (d, C-6); 143,0 (s, C-3); 153,9 (s, OCON); 162,6 (s, C-10); 170,8 (s, C-8); 178,3 (s, C-2);

178,4 (s, C-29). EM de alta resolução Calculado para $C_{33}H_{45}NO_5$ 535,3298, observado 535,3294.

ENSAIOS *EX VIVO* DE ATIVIDADE ChoK HUMANA

Colina quinase alfa-1 humana recombinante expressa em
5 *E. coli* no ensaio de tampão (Tris-HCl 100 mM pH 8,0, $MgCl_2$
100 mM, ATP 10 mM e 200 μ M de colina na presença de cloreto
de metil[^{14}C]-colina (50-60 μ Ci/mmol) foram usados para os
ensaios *ex vivo*. As reações foram realizadas a 37°C durante
30 min e foram finalizadas com ácido tricloroacético
10 esfriado com gelo a uma concentração final de 16%. As
amostras foram lavadas com éter dietílico saturado com água
e foram liofilizadas. Os derivados de colina hidrofílicos
foram determinados em placas de cromatografia em camada
delgada de acordo com um processo descrito [Ramírez, A.,
15 Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J.C. *Oncogene* 21, 937-946
(2002)].

Estes ensaios foram realizados com os compostos C3,
C7, C8, C9, C10, C12 e C14 da invenção, bem como com outros
oito compostos conhecidos no estado da técnica (ES 2 117
20 950). Os resultados são resumidos na tabela I.

A partir dos resultados obtidos se conclui que os
compostos da invenção permitem consideravelmente e
seletivamente reduzir a atividade da enzima colina quinase
(ChoK) em modelos celulares.

25 ENSAIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

Células HT-29 foram semeadas em placas com 24 poços
(35 H 10³ células/poço) e foram incubadas durante 24 h.
Então, as células foram tratadas com diferentes
concentrações de inibidores ChoK em meio de cultura usual.

Três dias mais tarde, os poços foram aspirados, e foram adicionados tanto meio fresco como mais fármaco, e as células foram mantidas durante mais 3 dias. A quantificação das células restantes em cada poço foi realizada por meio do método de cristal violeta [Gillies, R. J., Didier, N., Denton, M. Anal. Biochem. 159, 109-113 (1986)], com algumas modificações [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. Oncogene, 15, 2289-2301 (1997)]. Brevemente, as células foram lavadas com tampão TD e foram fixadas com glutaraldeído 1% durante 15 min. Depois de lavar de novo com TD, os núcleos celulares foram tingidos com cristal violeta 0,1% por pelo menos 30 min e foram lavados 3 vezes com água destilada. O corante adsorvido foi ressuspensionado em ácido acético 10% e a absorbância a 595 nm foi determinada em um espectrômetro. Os resultados são resumidos na forma de um valor de CI_{50} , isto é, a concentração do composto necessária para causar 50% de inibição. Este valor é determinado pelo ajuste iterativo da curva. Dois valores foram determinados para cada ponto da curva, o experimento foi repetido duas ou três vezes e os valores médios foram estimados. Nos poucos casos em que os dois valores diferiram em mais de 50%, um terceiro experimento foi realizado para determinar o valor real. O valor CI_{50} como uma medida da potencia é usado para relacionar a atividade biológica dos compostos com sua estrutura química.

Estes ensaios são realizados com os compostos C3, C7, C8, C9, C10, C12 e C14 da invenção, bem como com outros

oito compostos conhecidos no estado da técnica (ES 2 117 950). Os resultados são resumidos na tabela I.

A tabela seguinte resume os resultados obtidos nos ensaios conduzidos e que são mostrados como um exemplo.

Tabela I

Nº	Código	CI ₅₀ <i>ex vivo</i> (µM)	CI ₅₀ HT-29 (µM)
1	C3	3,3	8,8
2	C7	13,6	27,5
3	C8	5,3	26,4
4	C9	8,8	13,3
5	C10	11,2	25,9
6	C12	7,4	3,8
7	C14	7,1	11,3
8	3,9-dihidroxi- 4,6b,8a,11,12b,14a- hexametil- 7,8,8a,11,12,12a,12b,13, 14,14a-decahidro-6bH,9H- pícen-2,10-diona	4,9	6,5
9	metil éster de ácido (9- hidroxi- 4,6b,8a,11,12b,14a- hexametil-2,10-dioxo- 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,1 2a,12b,13,14,14a- tetradecahidro-pícen-3- il) acético	4,8	11,1
10	éster de ácido 9- hidroxi- 4,6b,8a,11,12b,14a- hexametil-2,10-dioxo- 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,1 2a,12b,13,14,14a-	5,2	9,6

N°	Código	CI ₅₀ <i>ex vivo</i> (µM)	CI ₅₀ HT-29 (µM)
	tetradecahidro-picen-3-il dodecanóico		
11	éster de ácido (9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) dimetilcarbâmico	14,6	17,0
12	éster de ácido (9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il) nicotínico	8,6	7,2
13	14-bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-picen-2,10-diona	10,8	12,1
14	éster de ácido mono-(13-bromo-10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) succínico	4,7	11,3
15	éster de ácido 13-bromo-10-hidroxi-	2,1	4,1

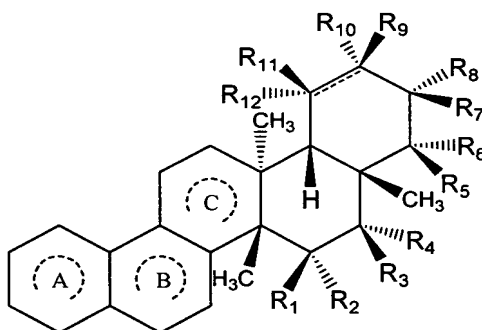
N°	Código	CI ₅₀ <i>ex vivo</i> (µM)	CI ₅₀ HT-29 (µM)
	2,4a,6a,9,12b,14a- hexametil-3,11-dioxo- 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b ,13,14,14a,14b- tetradecahidro-picen-4- il etilsuccínico		

A partir dos dados da tabela I se observa que os compostos da presente invenção têm valores antiploriferativos contra células derivadas de tumores

5 cultivados.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula (I):



(I)

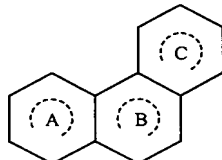
caracterizado pelo fato de que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1 - C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número

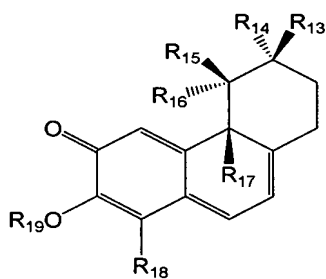
inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples;

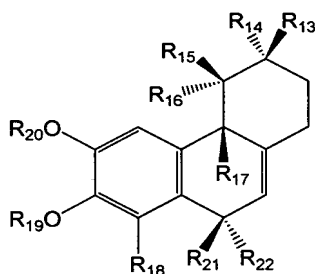
5 e em que a estrutura tricíclica



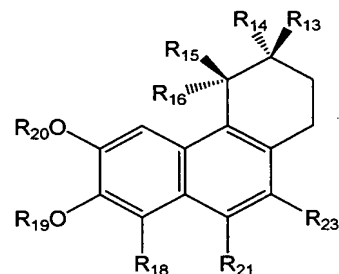
é selecionada das seguintes estruturas:



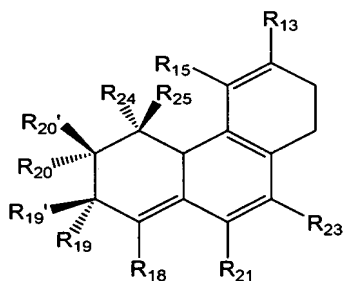
(a)



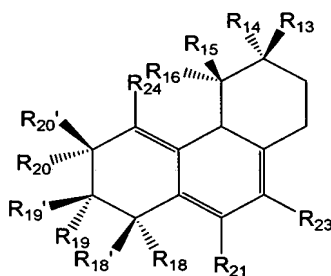
(b)



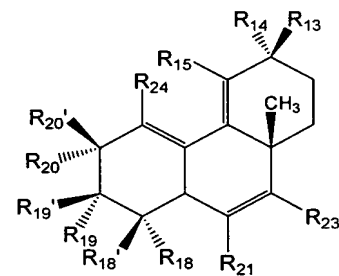
(c)



(d)



(e)



(f)

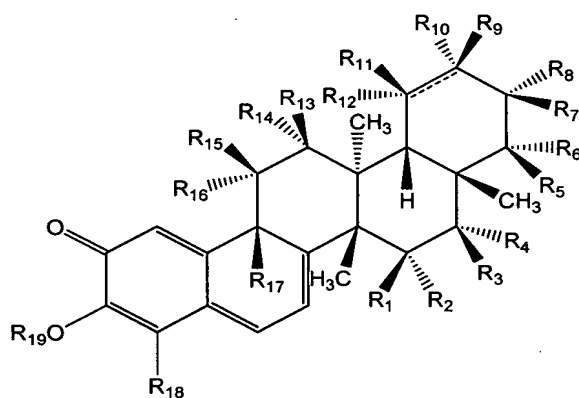
em que:

10 R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente

- hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo OCOR^{VIII}, em que R^{VIII} é (CH₂)₂COOH ou (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados ou cada par pode
- 5 formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₁₇ é hidrogênio ou metila;
- R₁₈ e R_{18'} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que
- 10 R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;
- R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio;
- 15 alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
- 20 um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 25 R₂₄ e R₂₅ são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio;
- ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo,

na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de doença ou condição mediada por ChoK.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (Ia):



(Ia)

em que

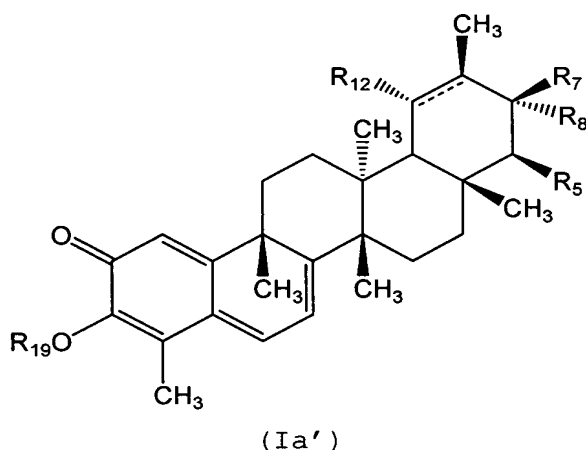
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; um grupo OCOR, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1 - C_{12} ;

- ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} e R_{16} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{17} é hidrogênio ou metila;
- R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) é um composto de fórmula (Ia'):



em que

10 R_5 é hidroxila ou um grupo OCOR em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$;

R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

20 R_{12} é independentemente hidrogênio ou um halogênio; e R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não

substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[\text{alquil}(C_1-C_{12})-\text{O}-\text{alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ia') é:

-3,9-Dihidroxí-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-

7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;

- 9-Hidroxí-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;

- Éster de ácido 9-hidroxí-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il propiônico;

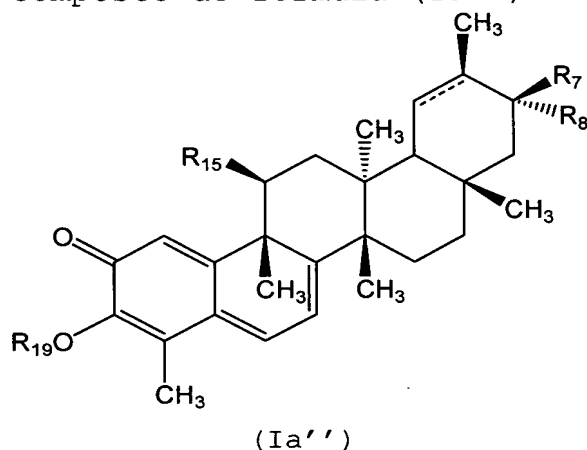
- 9-Hidroxí-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;

- 9-Hidroxí-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;

- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico;
- Éster de ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-
5 hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;
- 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-
10 6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il dimetilcarbâmico;
- Éster de ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-
15 6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;
- 12-bromo-3,9-dihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
20 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-
piceno-2,10-diona;
- 3,9,10-trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
piceno-2-ona;
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-
25 dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;

- 10-Hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropicen-4-il éster de etil éster de ácido succínico.

5 5. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) é um composto de fórmula (Ia''):



em que:

10 R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída, arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída, um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo

15 alquila C₁-C₁₂, ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

 R₁₅ é hidrogênio ou halogênio;

 R₁₉ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV}

20 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila

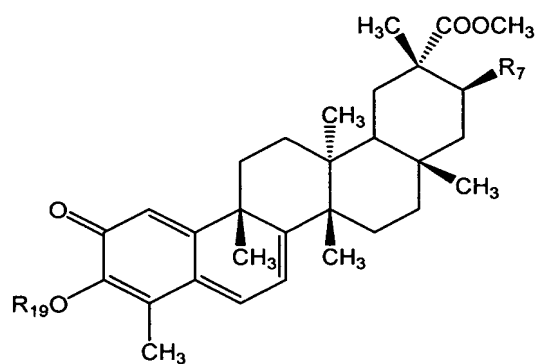
C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

5 a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato que o composto de fórmula (Ia'') é:

- 10 - 14-bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il acético;
- 15 -Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il nicotínico;
- 3,10-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
- 20 piceno-2-ona;
- 3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona

7. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ia) é um composto de fórmula (Ia'''):



(Ia''')

em que:

5 R₇ é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída, arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída, ou um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; e

10 R₁₉ é alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo

15 [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

com a condição de quando R₁₉ é hidrogênio, R₇ não é hidrogênio.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ia''') é:

- Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico;

- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxí-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-

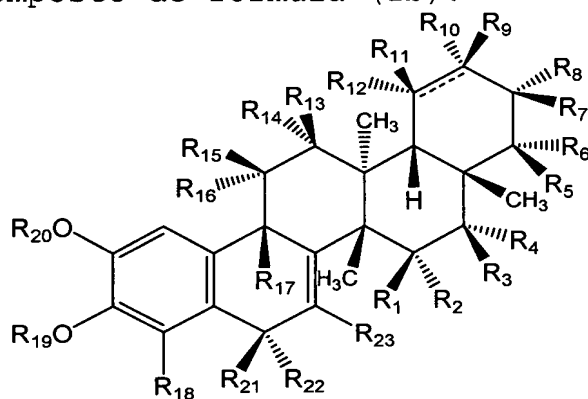
5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico;

- Metil éster de ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-
hexametil-11-oxo-10-propioniloxi-

10 1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico;

- Metil éster de ácido (10-
dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-
oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico)

15 9. Uso, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula
(I) é um composto de fórmula (Ib):



20

(Ib)

em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são
independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio;

alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode
 5 formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila;
 10 alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número
 15 inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀
 20 substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

25 R₁₇ é hidrogênio ou metila;

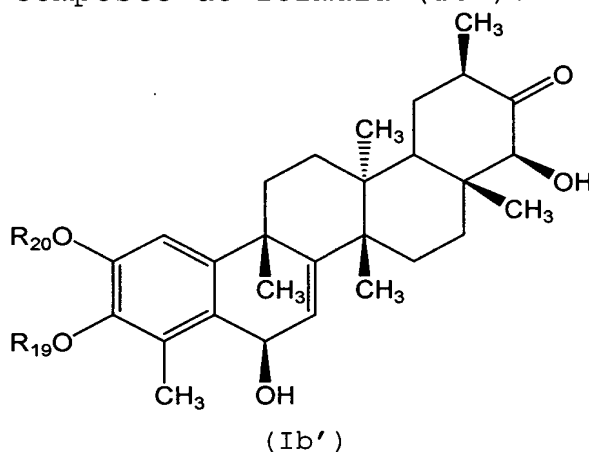
R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são

independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ib) é um composto de fórmula (Ib'):



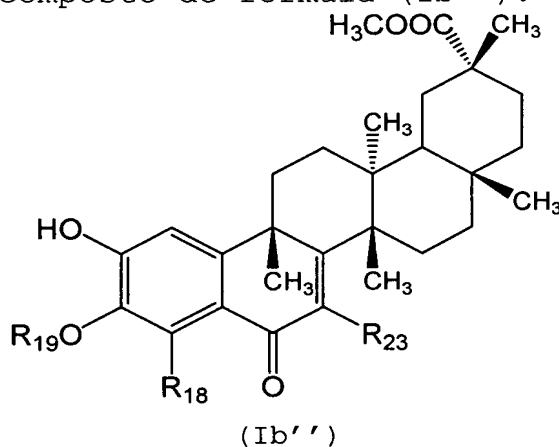
em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não

substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ib') é éster de ácido 4-nitro-(3-dimetilcarbamoiloxi-5,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-2-il) benzóico.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ib) é um composto de fórmula (Ib''):

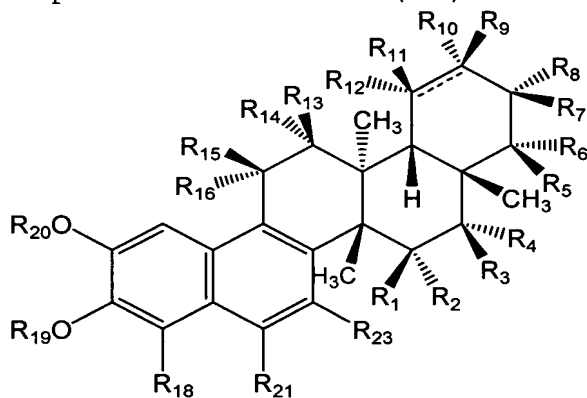


em que:

R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

- 5 R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;
- 10 R_{23} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} .
- 15 13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ib'') é:
- Metil éster de ácido 7,10,11-trihidroxil-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
 20 1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 9-formil-10,11-dihidroxil-2,4a,6a,12b,14a-pentametil-8-oxo-
 25 1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 11-hidroxil-10-(2-metoxi-etoximetoxi)-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-
 1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (Ic):



(Ic)

em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número

inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

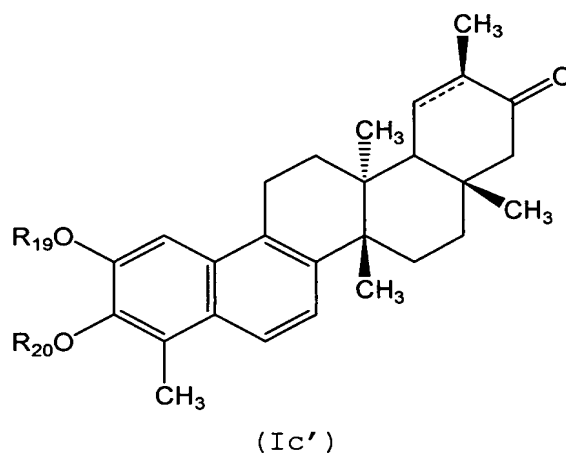
5 R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles
10 estão ligados;

R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-
15 C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10}
20 substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

25 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ic) é um composto de fórmula (Ic'):



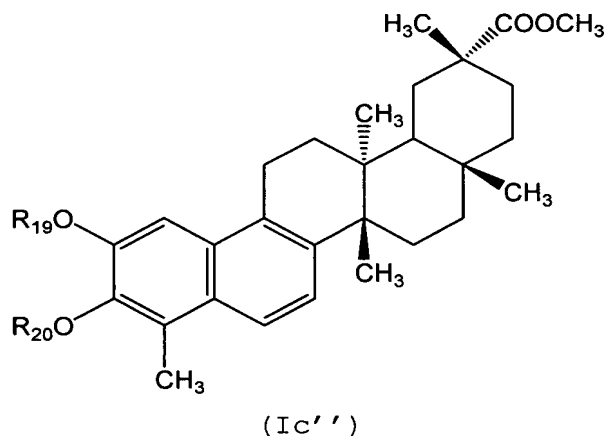
em que:

5 R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
 10 um grupo alquila C_1 - C_{12}); um grupo [alquil(C_1 - C_{12})-O-alquil(C_1 - C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3) ou trifluorometila; e
 a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

15 16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ic') é:

- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2H-piceno-3-ona;
- 20 - 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4H-piceno-3-ona.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ic) é um composto de fórmula (Ic''):

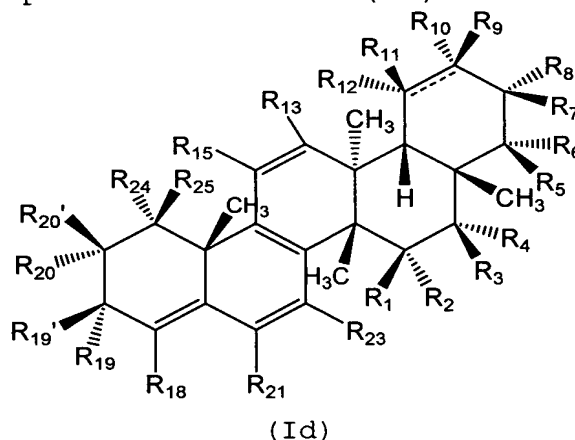


em que:

R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ic'') é metil éster de ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxílico.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (Id):



5

em que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número

20

inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R_{13} , R_{15} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

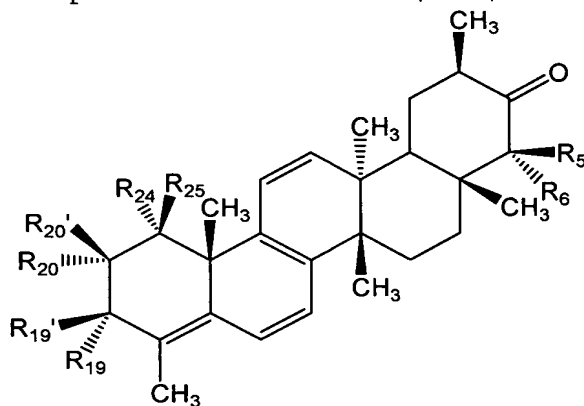
R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Id) é um composto de fórmula (Id'):



(Id')

em que:

R₅ e R₆ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode

formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

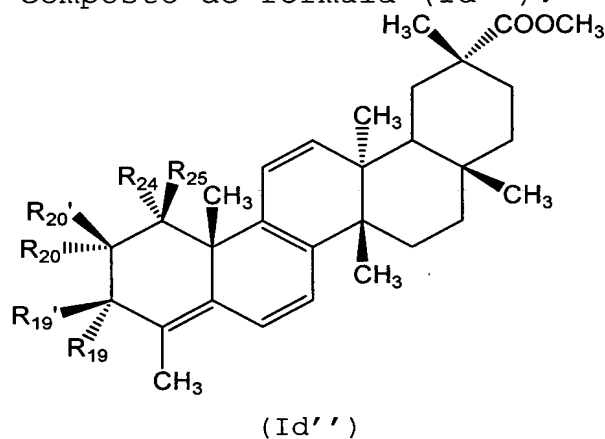
R₂₄ e R₂₅ são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

5 21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Id') é

10 - 1-bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-piceno-2,3,10-triona;

 - 1-bromo-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-piceno-2,3,10-triona.

15 22. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Id) é um composto de fórmula (Id''):



em que:

20 R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀

5

10

15

20



em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

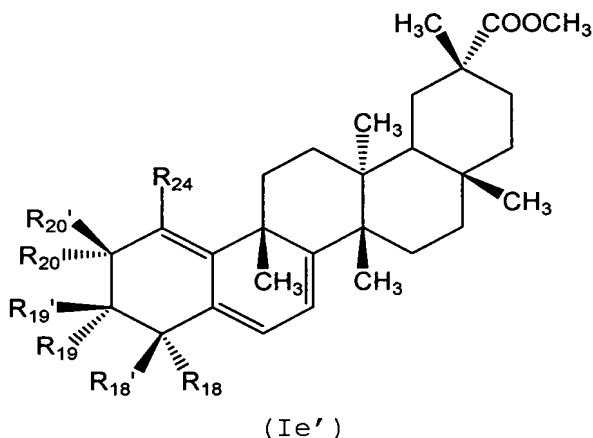
$R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^VI)(R^{VII})$, em que R^VI e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino

$N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12} ; ou trifluorometila;

5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
10 um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
15 R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula
20 (Ie) é um composto de fórmula (Ie'):



em que:

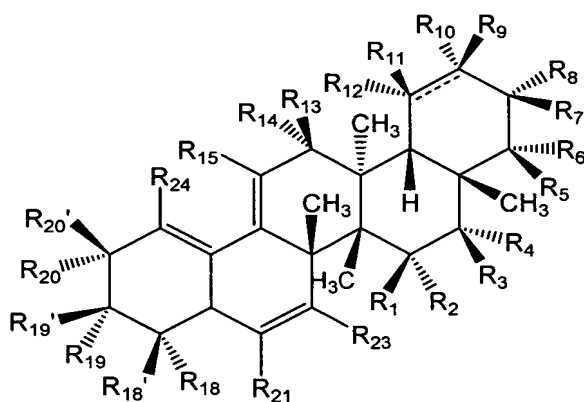
5 R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

10 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

20 26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (Ie') é metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,9,12b-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,9,10,11,12b,13,14,14a,14b-hexadecahidro-piceno-2-carboxílico.

25 27. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (If):



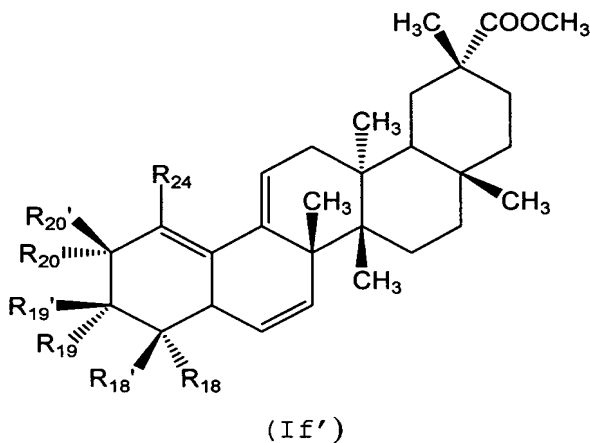
(If)

em que:

- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente
- 10 hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um
- 15 grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-
- 20 C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

- R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (If) é um composto de fórmula (If'):



em que:

R₁₈ e R₁₈' são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

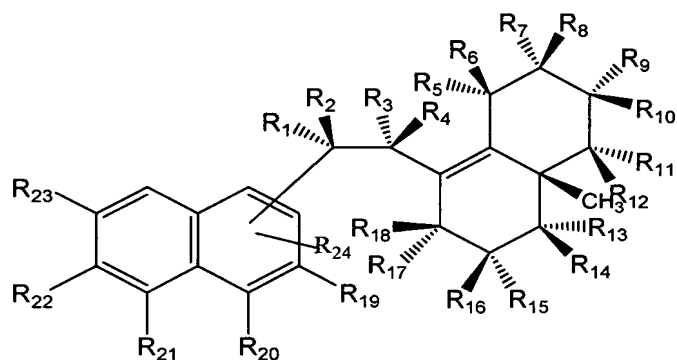
R₁₉, R₁₉', R₂₀ e R₂₀' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode

formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₂₄ é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (If') é metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-hexadecahidro-piceno-2-carboxílico.

30. Uso de um composto de fórmula (II):



(II)

caracterizado pelo fato de que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{XV})(R^{XVI}), em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

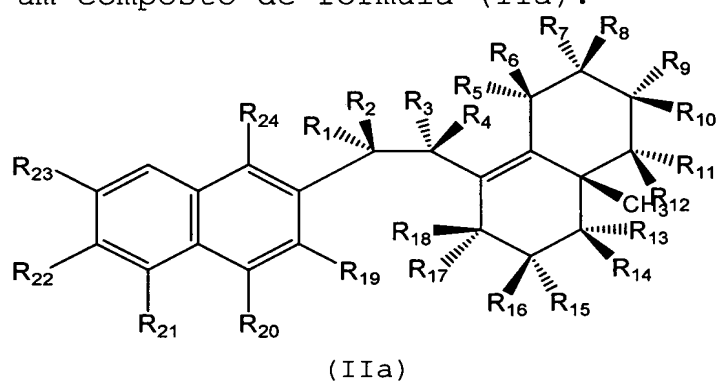
- 5 R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- 10 R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XX} (em que R^{XX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;
- 15 R_{22} e R_{23} são:
- 20 - hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XXIII} (em que R^{XXIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XXIV})(R^{XXV})$, em que R^{XXIV} e R^{XXV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou
- 25

trifluorometila quando R_{24} está na posição *para* com respeito a R_{20} ; ou

- OR_{22}' e OR_{23}' respectivamente, em que R_{22}' e R_{23}' são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XXVI} (em que R^{XXVI} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XXVII})(R^{XXVIII})$, em que R^{XXVII} e R^{XXVIII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R_{24} está na posição *meta* com respeito a R_{20} .

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (IIa):



em que:

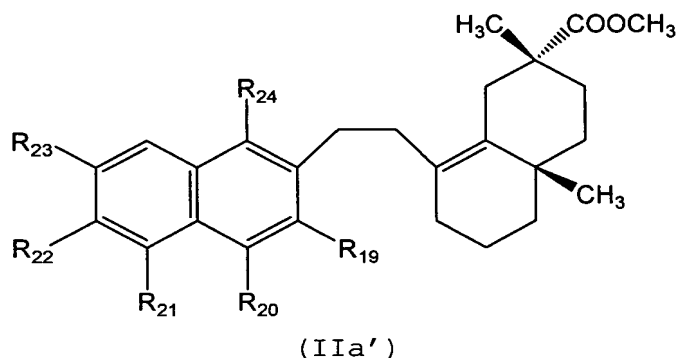
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15},$
 $R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ e R_{20} são independentemente
 hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12}
 5 substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10}
 substituída ou não substituída; um grupo amino
 $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente
 hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode
 formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao
 10 qual eles estão ligados;
 R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-
 C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um
 grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila;
 alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila
 15 C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ;
 ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são
 independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-
 C_{12} ; um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número
 inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
 20 um grupo metileno,
 R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12}
 substituída ou não substituída; um grupo COR^{XX} (em que
 R^{XX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída
 ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não
 25 substituída; ou amino $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII}
 são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
 C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em
 que n está compreendido entre 1 e 3); ou
 trifluorometila;

R₂₂ e R₂₃ são:

5 - hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxiii} (em que R^{xxiii} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxiv})(R^{xxv}), em que R^{xxiv} e R^{xxv} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou
10 trifluorometila quando R₂₄ está na posição *para* com respeito a R₂₀; ou

 - OR₂₂' e OR₂₃' respectivamente, em que R₂₂' e R₂₃' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxvi} (em
15 que R^{xxvi} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxvii})(R^{xxviii}), em que R^{xxvii} e R^{xxviii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-
20 C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *meta* com respeito a R₂₀.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 31,
25 **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (IIa) é um composto de fórmula (IIa'):



em que:

5 R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

10 R_{21} e R_{24} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

20 R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XXIV})(R^{XXV})$, em que R^{XXIV} e R^{XXV} são independentemente hidrogênio ou um grupo

alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

5 33. Uso, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (IIa') é metil éster de ácido 8-[2-(6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-naftalen-2-il)-etil]-2,4a-tetrametil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-naftalen-2-carboxílico.

10 34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é câncer, preferivelmente selecionado de câncer de mama, pulmão, colorretal e pancreático.

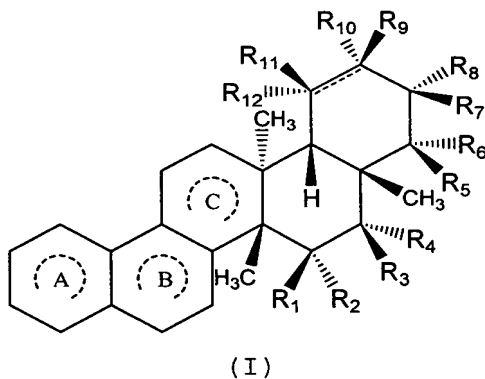
15 35. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença parasitária, mais preferivelmente causada por *Plasmodium* ou *Trypanosoma*.

20 36. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença parasitária, mais preferivelmente é uma doença parasitária causada por uma doença bacteriana, preferivelmente causada por *Streptococcus*.

25 37. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida

e/ou tratada é uma doença fúngica, preferivelmente causada por *Candida*.

38. Composto de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que:

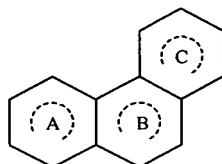
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1 - C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número

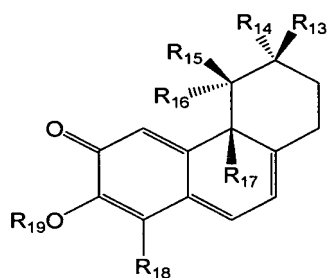
inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples;

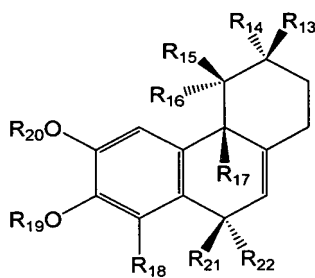
5 e em que a estrutura tricíclica



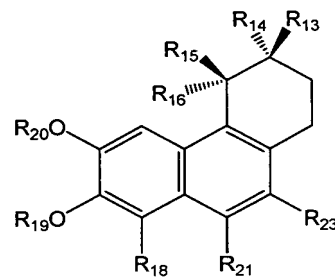
é selecionada das seguintes estruturas:



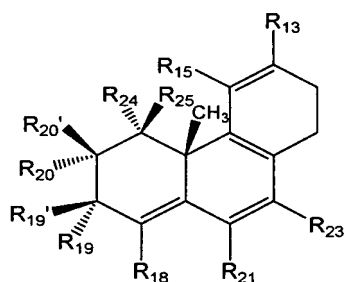
(a)



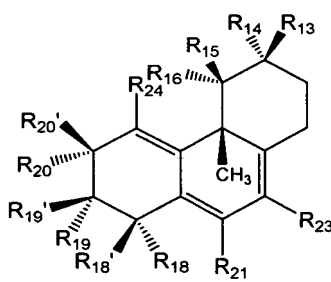
(b)



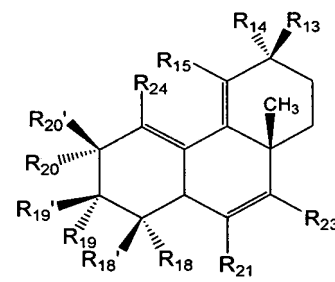
(c)



(d)



(e)



(f)

em que:

10 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI}) (R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente

- hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados ou cada par pode
- 5 formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{17} é hidrogênio ou metila;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que
- 10 R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio;
- 15 alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
- 20 um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 25 R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio;
- ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, com as seguintes condições:

- quando a estrutura tricíclica é (a) então o composto de fórmula (I) não é:

- 5 - Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- 10 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
- 15 7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 20 - 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-
- 25 decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-

- tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 5 - 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- 10 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido
- 15 dimetilcarbâmico;
- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido
- 20 nicotínico;
- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- 25 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.

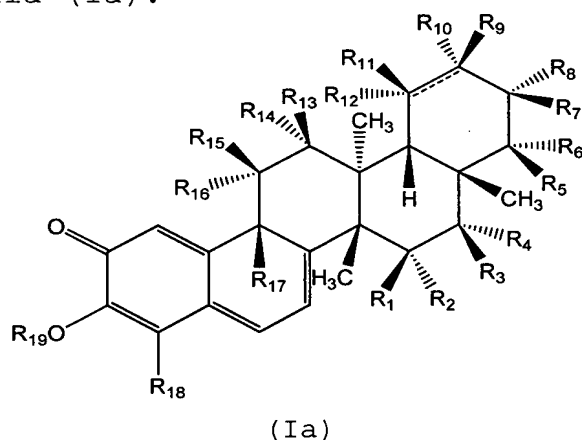
- quando a estrutura tricíclica é (b) e R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio ou um grupo acila, então:

- R_5 é hidroxila; ou

5 - R_{21} e R_{22} formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados e R_{10} não é $COOH$.

10 - quando a estrutura tricíclica é (c) e R_{19} e R_{20} são ambos CH_3 , então R_{15} e R_{16} não formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

39. Composto de acordo com a reivindicação 38 de fórmula (Ia):



15 **caracterizado** pelo fato de que:

20 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR$, em que R é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par

pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

5 R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

15 R_{13} , R_{14} , R_{15} e R_{16} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $OCOR^{VIII}$, em que R^{VIII} é $(CH_2)_2COOH$ ou $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{17} é hidrogênio ou metila;

25 R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

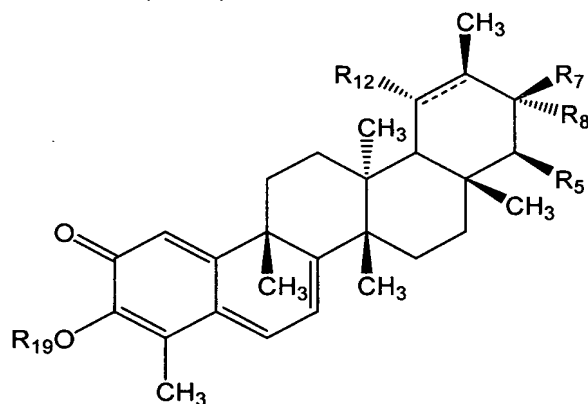
R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio;

- hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[\text{alquil}(C_1-C_{12})-O-\text{alquil}(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
- a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,
- com a condição que o composto de fórmula (Ia) não seja:
- Ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;

- 3,7,9-Trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il;
- éster de ácido dodecanóico;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il;
- éster de ácido dimetilcarbâmico;
- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il;

- éster de ácido nicotínico;
- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidropiceno-2-carboxílico.

40. Composto de acordo com a reivindicação 39 de fórmula (Ia'):



(Ia')

caracterizado pelo fato de que:

- R₅ é hidroxila ou um grupo OCOR em que R é (CH₂)₂COOH ou (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃;
- R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₁₂ é independentemente hidrogênio ou um halogênio; e

- R₁₉ é hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples, com a condição que o composto de fórmula (Ia') não seja:
- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
 - Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
 - 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
 - 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;

- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido
dimetilcarbâmico;

5 - 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico.

41. Composto de acordo com a reivindicação 40

caracterizado pelo fato de que:

10 - Éster de ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il propiônico;

15 - Éster de ácido 4-bromo-(9-hidroxi-
6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;

- 12-Bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-

20 decahidro-6b*H*,9*H*-piceno-2,10-diona;

- Éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-
6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

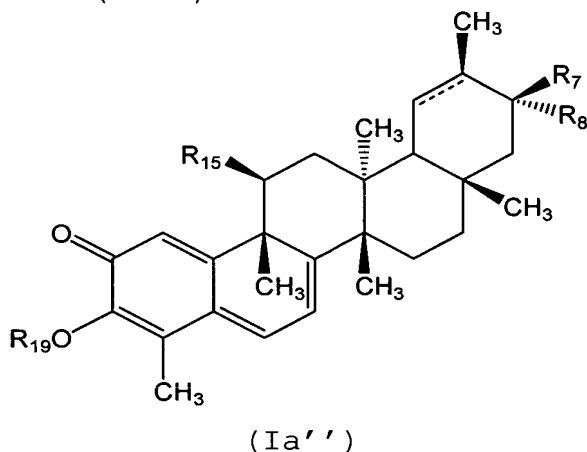
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il dimetilcarbâmico;

25 - Éster de ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-
6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-

2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;

3,9,10-Trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-
6bH-piceno-2-ona.

42. Composto de acordo com a reivindicação
39 de fórmula (Ia''):



caracterizado pelo fato de que:

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio, hidroxila,
halogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
substituída, arila C₆-C₁₀ substituída ou não
substituída, um grupo amino N(R')(R''), em que R' e
R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo
alquila C₁-C₁₂, ou cada par pode formar um grupo (C=O)
junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₅ é hidrogênio ou halogênio;

R₁₉ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio;
hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não
substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não
substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV}
são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em

que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

5 com a condição que o composto de fórmula (Ia'') não seja:

- 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-picen-2-ona;

10 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona.

43. Composto de acordo com a reivindicação 42 **caracterizado** pelo fato de que:

15 - 14-Bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;

- Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il acético;

20

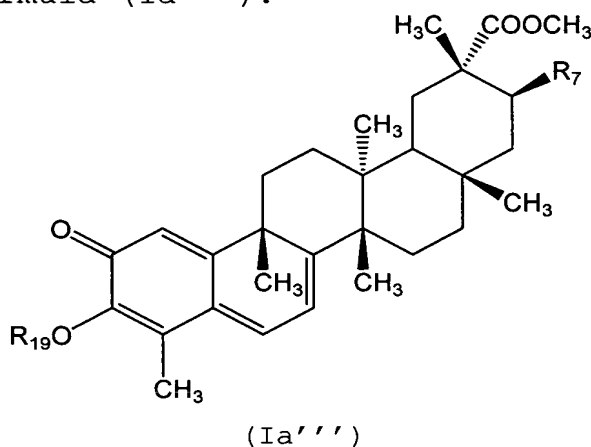
- Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il nicotínico;

25

- 3,10-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-piceno-2-ona;

-3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro-6bH,9H-
piceno-2,10-diona.

44. Composto de acordo com a reivindicação
5 39 de fórmula (Ia'''):



caracterizado pelo fato de que:

10 R₇ é hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C₁-C₁₂
substituída ou não substituída, arila C₆-C₁₀
substituída ou não substituída, ou um grupo amino
N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente
hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; e

15 R₁₉ é alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um
grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila;
alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila
C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino
N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente
hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo
20 [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está
compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

com a condição que o composto de fórmula (Ia''') não
seja:

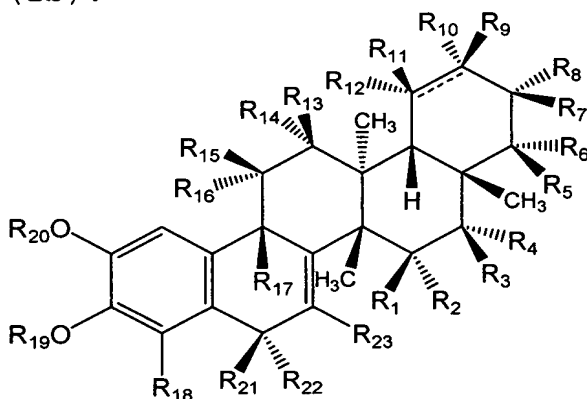
- Metil éster de ácido 3,10-dihidroxí-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico;

5 - Metil éster de ácido 10-hidroxí-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-
piceno-2-carboxílico.

45. Composto, de acordo com a reivindicação
10 44, **caracterizado** pelo fato de que:

- Metil éster de ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-
hexametil-11-oxo-10-propioniloxi-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
15 - Metil éster de ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-
2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-
1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-
tetradecahidro-piceno-2-carboxílico .

46. Composto de acordo com a reivindicação 38
20 de fórmula (Ib):

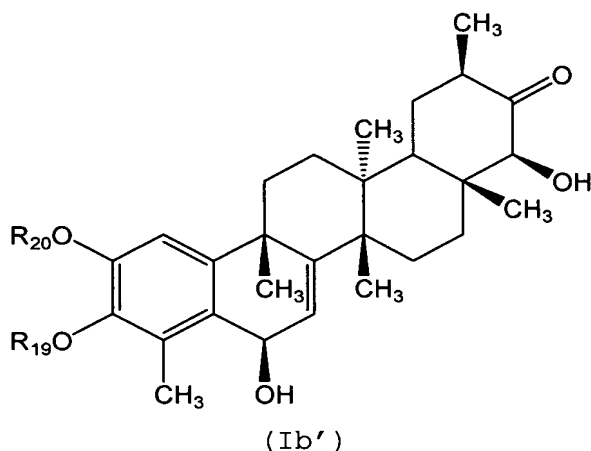


(Ib)

caracterizado pelo fato de que:

- 5 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 10 R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou
- 15 ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- 20 $R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}$ e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente
- 25 hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{17} é hidrogênio ou metila;

- R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
- a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,
- com a condição de quando R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio ou um grupo acila, então:
- R_5 é hidroxila; ou
- R_{21} e R_{22} formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados e R_{10} não é $COOH$.
47. Composto de acordo com a reivindicação 46 de fórmula (Ib'):

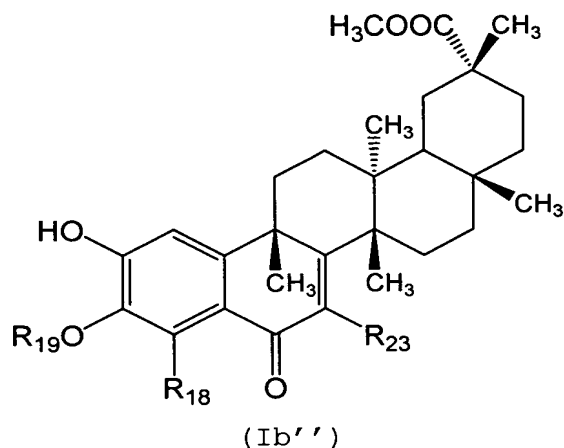


caracterizado pelo fato de que:

5 R_{19} e R_{20} são independentemente alquila C_1-C_{12}
substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que
 R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída
ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não
substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV}
são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
10 C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em
que n está compreendido entre 1 e 3); ou
trifluorometila.

48. Composto, de acordo com a reivindicação
47, **caracterizado** pelo fato de que é éster de ácido 4-
15 nitro-(3-dimetilcarbamoiloxi-5,9-dihidroxi-
4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-10-oxo-
5,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-2-il) benzóico.

49. Composto de acordo com a reivindicação 46 de
20 fórmula (Ib''):



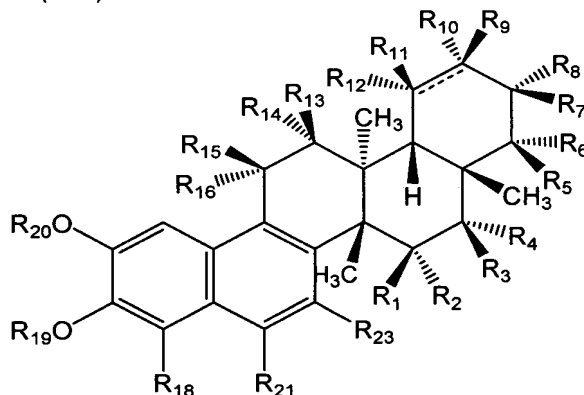
caracterizado pelo fato de que:

- 5 R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- 10 R_{19} é hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila
- 15 C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;
- 20 R_{23} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} .

50. Composto, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado** pelo fato de que:

- Metil éster de ácido 7,10,11-trihidroxí-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 9-formil-10,11-dihidroxí-2,4a,6a,12b,14a-pentametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;
- Metil éster de ácido 11-hidroxí-10-(2-metoxi-etoximetoxi)-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-8-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,8,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.

51. Composto de acordo com a reivindicação 38 de fórmula (Ic):



(Ic)

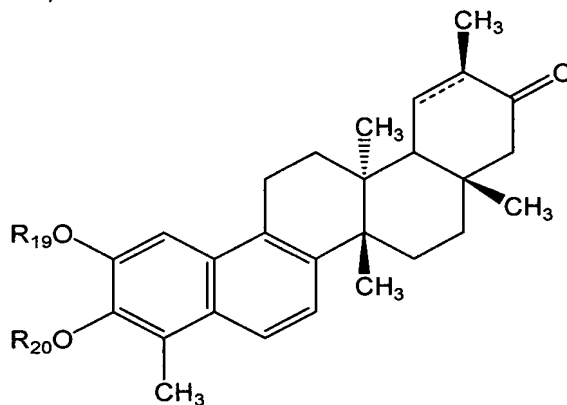
caracterizado pelo fato de que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila

- 5 C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 10 R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam
- 15 um grupo metileno;
- 20 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 25 R₁₈ é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcóxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12}); um grupo [alquil(C_1 - C_{12})-O-alquil(C_1 - C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e
 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,
 com a condição de quando R_{19} e R_{20} são ambos CH_3 , então R_{15} e R_{16} não formam um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados.

52. Composto de acordo com a reivindicação 51 de fórmula (Ic'):



(Ic')

caracterizado pelo fato de que:

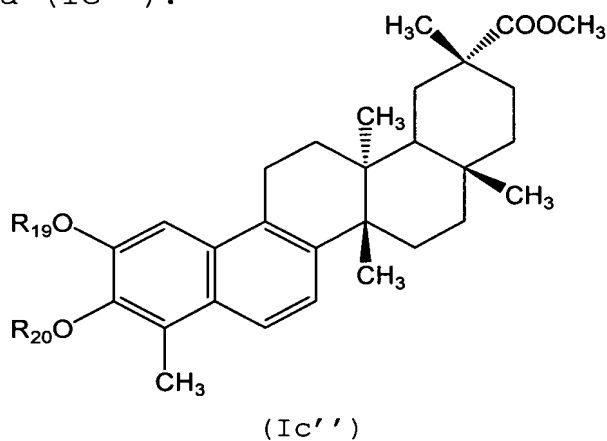
R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10}

substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$,
 em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
 um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-
 alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e
 3) ou trifluorometila; e
 a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma
 ligação simples.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 52,
caracterizado pelo fato de que:

- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
 1,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-decahidro-2H-piceno-
 3-ona;
- 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-
 4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-octahidro-4H-piceno-3-
 ona.

54. Composto de acordo com a reivindicação 51
 de fórmula (Ic''):



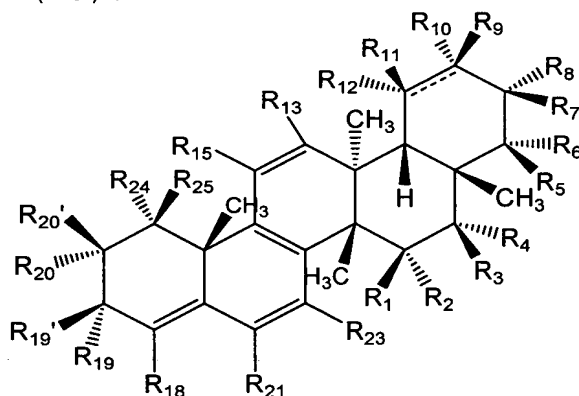
caracterizado pelo fato de que:

R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12}

substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que é metil éster de ácido 10,11-dihidroxi-2,4a,6a,9,14a-pentametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,13,14,14a,14b-dodecahidro-piceno-2-carboxílico.

56. Composto de acordo com a reivindicação 38 de fórmula (Id):



(Id)

caracterizado pelo fato de que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode

formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

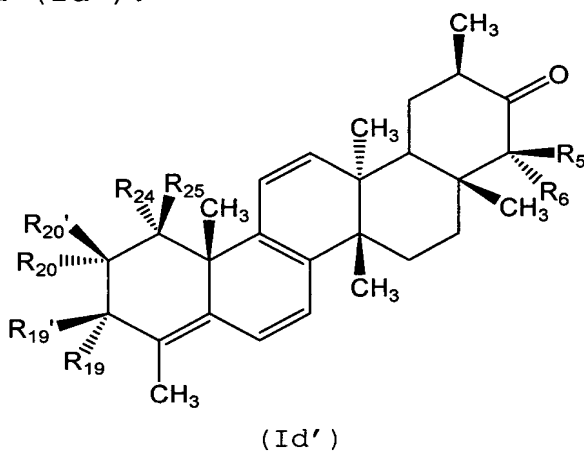
- 5 R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- 10 R_{13} , R_{15} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 15 R_{18} é hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- 20 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$,
- 25

em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

57. Composto de acordo com a reivindicação 56 de fórmula (Id'):



caracterizado pelo fato de que:

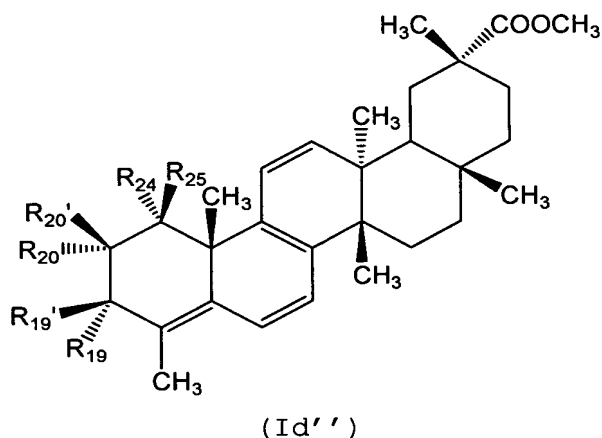
R_5 e R_6 são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio;
 alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo
 COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-
 C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10}
 10 substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$,
 em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
 um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-
 alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e
 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode
 15 formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles
 estão ligados;
 R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila
 ou halogênio.

15 58. Composto, de acordo com a reivindicação 57,
caracterizado pelo fato de que é:

- 1-Bromo-9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-
 6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-
 piceno-2,3,10-triona;
- 1-Bromo-4,6b,8a,11,12b,14b-hexametil-
 20 6b,7,8,8a,9,11,12,12a,12b,14b-decahidro-1H-
 piceno-2,3,10-triona.

59. Composto de acordo com a reivindicação 56
 de fórmula (Id''):

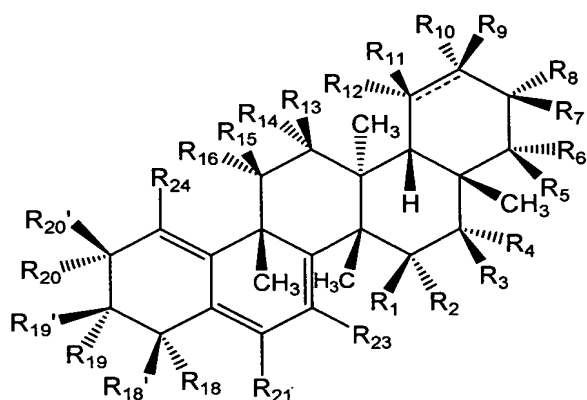


caracterizado pelo fato de que:

- 5 R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio;
 alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo
 COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-
 C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10}
 substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$,
 em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou
 10 um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-
 alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e
 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode
 formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles
 estão ligados;
 15 R_{24} e R_{25} são independentemente hidrogênio, hidroxila
 ou halogênio.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 59,
caracterizado pelo fato de que é metil éster de ácido
 12-bromo-2,4a,6a,9,12a,14a-hexametil-10,11-dioxo-
 20 1,2,3,4,4a,5,6,6a,10,11,12,12a,14a,14b-tetradecahidro-
 piceno-2-carboxílico .

61. Composto de acordo com a reivindicação 38 de
 fórmula (Ie):



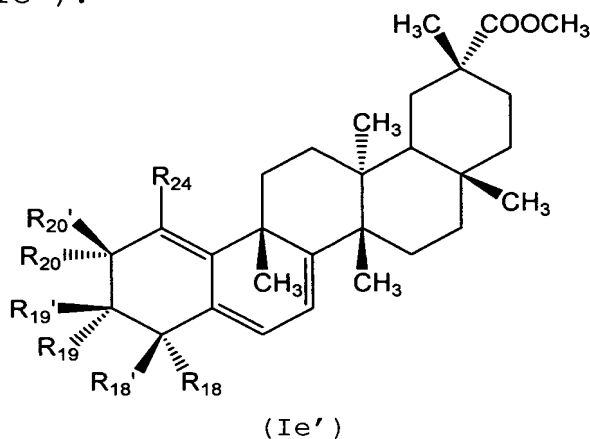
(Ie)

caracterizado pelo fato de que:

- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{11} e R_{12} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente
- 10 hidrogênio ou um grupo alquila C_1 - C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_9 e R_{10} são independentemente hidrogênio; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} ; um
- 15 grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1 - C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6 - C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1 - C_{12} ; ou amino $N(R^{IV})(R^V)$, em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1 -
- 20 C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno;

- R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{21} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{VI})(R^{VII})$, em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcóxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;
- R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

62. Composto de acordo com a reivindicação 61 de fórmula (Ie'):



5 **caracterizado** pelo fato de que:

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente

10 hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou

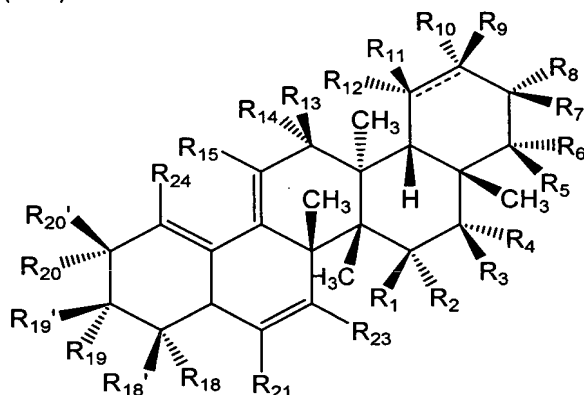
15 um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-] $_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo $C=O$ junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

20

R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **caracterizado** pelo fato de que é metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,9,12b-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,9,10,11,12b,13,14,14a,14b-hexadecahidro-piceno-2-carboxílico.

64. Composto de acordo com a reivindicação 38 de fórmula (If):



(If)

caracterizado pelo fato de que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁ e R₁₂ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₉ e R₁₀ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um grupo COR''' (em que R''' é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila

C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{IV})(R^V), em que R^{IV} e R^V são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₂₁ e R₂₃ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{VI})(R^{VII}), em que R^{VI} e R^{VII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₈ e R_{18'} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂; arila C₆-C₁₀; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂; amino N(R^X)(R^{XI}), em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou alcoxila C₁-C₁₂); ou trifluorometila;

R₁₉, R_{19'}, R₂₀ e R_{20'} são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode

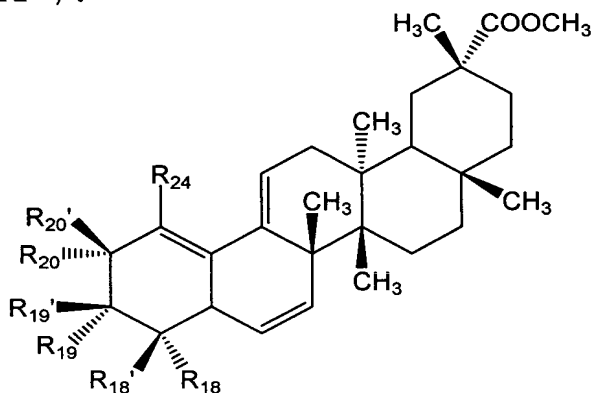
formar um grupo C=O junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R_{24} é hidrogênio, hidroxila ou halogênio; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples.

5

65. Composto de acordo com a reivindicação 64 de fórmula (If'):



(If')

10

caracterizado pelo fato de que:

R_{18} e $R_{18'}$ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} ; arila C_6-C_{10} ; COR^{IX} (em que R^{IX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} ; amino $N(R^X)(R^{XI})$, em que R^X e R^{XI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou alcoxila C_1-C_{12}); ou trifluorometila;

15

R_{19} , $R_{19'}$, R_{20} e $R_{20'}$ são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo [alquil(C_1-C_{12})-O-

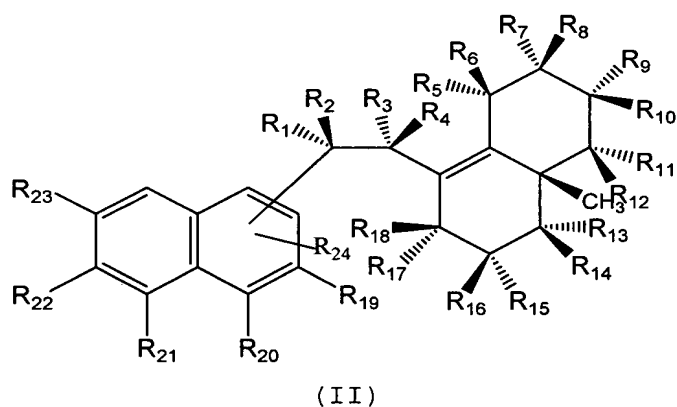
20

alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); trifluorometila; ou cada par 19-19' ou 20-20' pode formar um grupo C=O grupo junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

5 R₂₄ é hidrogênio, hidroxila ou halogênio.

66. Composto, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** pelo fato de que é o metil éster de ácido 9-hidroxi-2,4a,6a,6b,9-hexametil-10,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,8a,9,10,11,14,14a,14b-hexadecahidro-piceno-2-carboxílico.

67. Composto de fórmula (II):



caracterizado pelo fato de que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ e R₂₀ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xv})(R^{xvi}), em que R^{xv} e R^{xvi} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode

formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

5 R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} ; um grupo COR^{XVII} (em que R^{XVII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; O-alquila C_1-C_{12} ; ou amino $N(R^{XVIII})(R^{XIX})$, em que R^{XVIII} e R^{XIX} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo carbinol $(CH_2)_n-OH$ (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,

10 R_{21} e R_{24} são independentemente alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XX} (em que R^{XX} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;

R_{22} e R_{23} são:

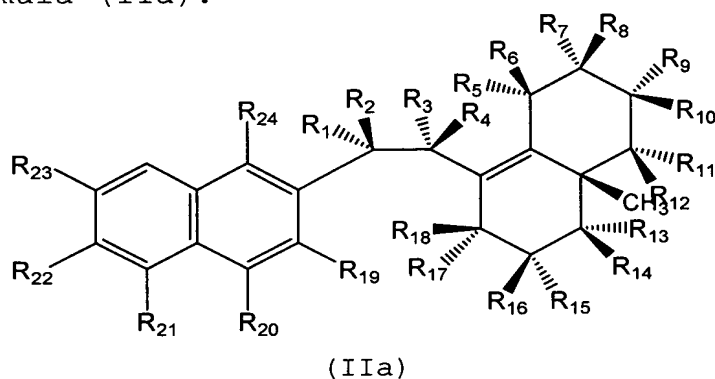
25 - hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XXIII} (em que R^{XXIII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XXIV})(R^{XXV})$, em que R^{XXIV} e R^{XXV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12}); um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em

que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R_{24} está na posição *para* com respeito a R_{20} ; ou

5 - OR_{22}' e OR_{23}' respectivamente, em que R_{22}' e R_{23}' são independentemente hidrogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XXVI} (em que R^{XXVI} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino
10 $N(R^{XXVII})(R^{XXVIII})$, em que R^{XXVII} e R^{XXVIII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou
15 trifluorometila quando R_{24} está na posição *meta* com respeito a R_{20} .

ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

68. Composto de acordo com a reivindicação 67 de fórmula (IIa):



caracterizado pelo fato de que:

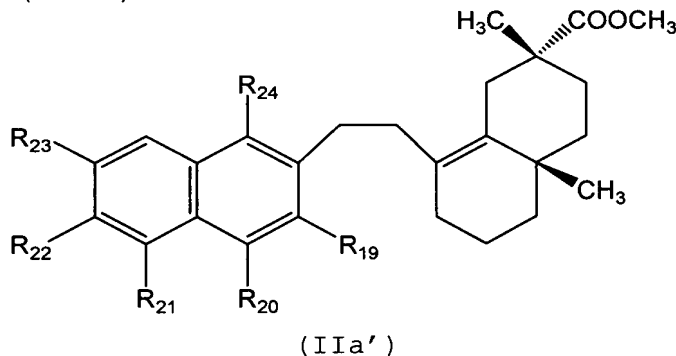
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$ e R_{20} são independentemente

- hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R^{xv})(R^{xvi}), em que R^{xv} e R^{xvi} são independentemente
- 5 hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo carboxila (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀; um
- 10 grupo COR^{xvii} (em que R^{xvii} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; O-alquila C₁-C₁₂; ou amino N(R^{xviii})(R^{xix}), em que R^{xviii} e R^{xix} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-
- 15 C₁₂); um grupo carbinol (CH₂)_n-OH (em que n é um número inteiro compreendido entre 1 e 10); ou juntos formam um grupo metileno,
- R₂₁ e R₂₄ são independentemente alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xx} (em que
- 20 R^{xx} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxi})(R^{xxii}), em que R^{xxi} e R^{xxii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em
- 25 que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila;
- R₂₂ e R₂₃ são:
- hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxiii} (em que R^{xxiii} é

hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxiv})(R^{xxv}), em que R^{xxiv} e R^{xxv} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *para* com respeito a R₂₀; ou

OR₂₂' e OR₂₃' respectivamente, em que R₂₂' e R₂₃' são independentemente hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{xxvi} (em que R^{xxvi} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{xxvii})(R^{xxviii}), em que R^{xxvii} e R^{xxviii} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila quando R₂₄ está na posição *meta* com respeito a R₂₀.

69. Composto de acordo com a reivindicação 68 de fórmula (IIa'):



caracterizado pelo fato de que:

- 5 R_{19} e R_{20} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XV})(R^{XVI})$, em que R^{XV} e R^{XVI} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 10 R_{21} e R_{24} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XXI})(R^{XXII})$, em que R^{XXI} e R^{XXII} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- 15 R_{22} e R_{23} são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; um grupo amino $N(R^{XXIV})(R^{XXV})$, em que R^{XXIV} e R^{XXV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; ou cada par pode formar um grupo carboxila ($C=O$) junto com o carbono ao qual eles estão ligados.
- 20
- 25

70. Composição farmacêutica **caracterizada** porque compreende um composto de fórmula (I) ou (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 38 a 69 ou misturas do mesmo, ou um sal, derivado, pró-fármaco,

solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo junto com um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável para a administração a um paciente.

- 5 71. Composto **caracterizado** por ser como
definido em qualquer uma das reivindicações 38 a 69 ou
misturas do mesmo, ou um sal, derivado, pró-fármaco,
solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável
do mesmo para uso no tratamento de uma doença ou
10 condição mediada por ChoK.

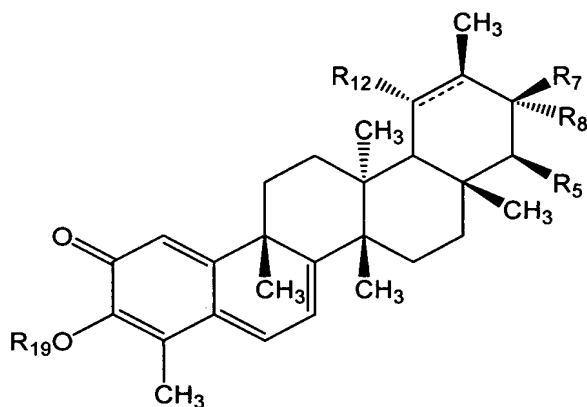
RESUMODERIVADOS DE TRITERPENOUQUINONA E TRITERPENOFENOL E SUA
APLICAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE TUMORES E DOENÇASPARASITÁRIAS

5 A invenção se refere aos derivados de
triterpenoquinona e triterpenofenol, seus sais, pró-
fármaco, solvatos ou estereoisômeros farmacêuticamente
aceitáveis como agentes bloqueadores seletivos da enzima
colina quinase, composições farmacêuticas contendo os
10 mesmos e seu uso no tratamento de tumores e doenças
parasitárias ou doenças causadas por vírus, bactérias ou
fungos.

NOVO QUADRO REIVINDICATÓRIO ALTERADO
VOLUNTARIAMENTE

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (Ia'):



(Ia')

caracterizado pelo fato de que:

R₅ é hidroxila ou um grupo OCOR em que R é (CH₂)₂COOH ou (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃;

R₇ e R₈ são independentemente hidrogênio; hidroxila; halogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; um grupo amino N(R')(R''), em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂; ou cada par pode formar um grupo (C=O) junto com o carbono ao qual eles estão ligados;

R₁₂ é independentemente hidrogênio ou um halogênio; e R₁₉ é hidrogênio; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C₁-C₁₂ substituída ou não substituída; arila C₆-C₁₀ substituída ou não substituída; ou amino N(R^{XIII})(R^{XIV}), em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C₁-C₁₂); um grupo [alquil(C₁-C₁₂)-O-alquil(C₁-C₁₂)-]_n (em

que n está compreendido entre 1 e 3); ou trifluorometila; e

a ligação ===== significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

5 com a condição que o composto de fórmula (Ia') não seja:

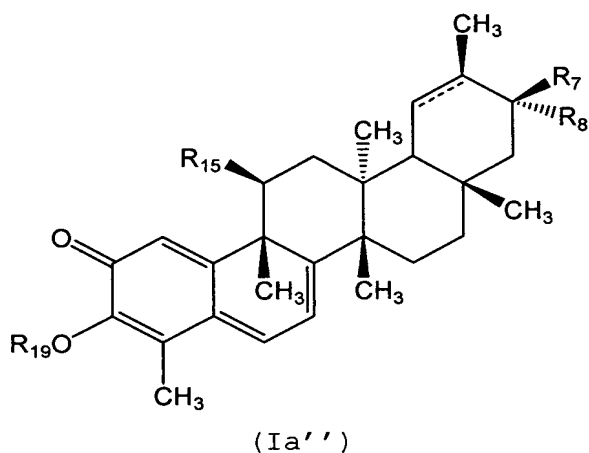
- 3,9-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- 10 - 14-Bromo-3,7,9-trihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Mono-(10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il) éster de ácido succínico;
- 15 - 10-hidroxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-3,11-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-picen-4-il éster de etil éster de ácido succínico;
- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
- 20 2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético;
- 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dodecanóico;
- 25 - 9-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido dimetilcarbâmico;

- 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido nicotínico.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 **caracterizado** pelo fato de que:

- Éster de ácido 9-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il propiônico;
- 10 - Éster de ácido 4-bromo-(9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;
- 12-Bromo-3,9-dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-15 6bH,9H-piceno-2,10-diona;
- Éster de ácido 12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-20 tetradecahidro-piceno-3-il dimetilcarbâmico;
- Éster de ácido 4-bromo-(12-bromo-9-hidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-tetradecahidro-piceno-3-il) benzóico;
- 25 - 3,9,10-Trihidroxi-6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-piceno-2-ona.

3. Composto de fórmula (Ia''):



caracterizado pelo fato de que:

- 5 R_7 e R_8 são independentemente hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída, arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, um grupo amino $N(R')(R'')$, em que R' e R'' são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} , ou cada par pode formar um grupo $(C=O)$
- 10 junto com o carbono ao qual eles estão ligados;
- R_{15} é hidrogênio ou halogênio;
- R_{19} é hidrogênio, alquila C_1-C_{12} substituída ou não substituída; um grupo COR^{XII} (em que R^{XII} é hidrogênio; hidroxila; alquila C_1-C_{12} substituída ou não
- 15 substituída; arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída; ou amino $N(R^{XIII})(R^{XIV})$, em que R^{XIII} e R^{XIV} são independentemente hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_{12} ; um grupo $[alquil(C_1-C_{12})-O-alquil(C_1-C_{12})-]_n$ (em que n está compreendido entre 1 e 3); ou
- 20 trifluorometila; e
- a ligação $\equiv$ significa uma ligação dupla ou uma ligação simples,

com a condição que o composto de fórmula (Ia'') não seja:

5 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-
picen-2-ona;

 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-6bH,9H-
piceno-2,10-diona;

10 - 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido acético
(acetato de tingenona);

 - 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-2,10-dioxo-
2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
15 tetradecahidro-picen-3-il éster de ácido benzóico
(benzoato de tingenona).

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3,
caracterizado pelo fato de que:

20 - 14-Bromo-3-hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-
hexametil-7,8,8a,11,12,12a,12b,13,14,14a-decahidro-
6bH,9H-piceno-2,10-diona;

 - Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il acético;

25 - Éster de ácido 4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-
2,10-dioxo-2,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-
tetradecahidro-piceno-3-il nicotínico;

- 3,10-Dihidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a-dodecahidro-6bH-piceno-2-ona;

5 - 3-Hidroxi-4,6b,8a,11,12b,14a-hexametil-7,8,8a,12a,12b,13,14,14a-octahidro-6bH,9H-piceno-2,10-diona.

5. Composto **caracterizado** pelo fato de que:

10 - Metil éster de ácido 2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-10-propioniloxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico;

15 - Metil éster de ácido 10-dimetilcarbamoiloxi-2,4a,6a,9,12b,14a-hexametil-11-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,12b,13,14,14a,14b-tetradecahidro-piceno-2-carboxílico.

20 6. Uso de um composto **caracterizado** por ser como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 5 ou um sal, derivado, pró-fármaco, solvato ou estereoisômero farmacêuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de uma doença ou condição mediada por ChoK.

25 7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é câncer, preferivelmente selecionado de câncer de mama, pulmão, colorretal e pancreático.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma

doença parasitária, mais preferivelmente causada por *Plasmodium* ou *Trypanosoma*.

5 9. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença parasitária, mais preferivelmente é uma doença parasitária causada por uma doença bacteriana, preferivelmente causada por *Streptococcus*.

10 10. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição mediada por ChoK a ser prevenida e/ou tratada é uma doença fúngica, preferivelmente causada por *Candida*.