(11) Número de Publicação: **PT 1904060 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/409 (2011.01) ***A61K 33/08*** (2011.01)
A61K 33/24 (2011.01) ***A61K 33/30*** (2011.01)
A61P 31/04 (2011.01) ***A61P 35/00*** (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2006.06.29**

(30) Prioridade(s): **2005.06.29 US 695752 P**
2006.04.04 IT FI20060090

(43) Data de publicação do pedido: **2008.04.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.06.01**
195/2011

(73) Titular(es):
L. MOLTENI & C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETA`DI ESERCIZIO SOCIETA`PER AZIONI
STRADA STATALE, 67 TOSCO ROMAGNOLA, LOCALITÀ GRANATIERI 50018 SCANDICCI (PROV. OF FLORENCE) **IT**

(72) Inventor(es):
GABRIO RONCUCCI **IT**
DONATA DEI **IT**
ANNALISA COCCHI **IT**
GIACOMO CHITI **IT**
LIA FANTETTI **IT**

(74) Mandatário:
LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO
PRACETA FERNANDO NAMORA, Nº 7, 3º ESQ. 2820-598 CHARNECA DA CAPARICA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE FTALOCIANINA PARA O TRATAMENTO NÃO-FOTODINÂMICO DE DOENÇAS**

(57) Resumo:
É DESCRITO O USO DE DERIVADOS DE FTALOCIANINA PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ÚTEIS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES MICROBIANAS NÃO-FOTODINÂMICA DIVERSAS CAUSADAS POR VÍRUS, BACTÉRIAS OU FUNGOS, E NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE TUMORES E PATOLOGIAS PRÉ-CANCEROSAS E PROLIFERATIVAS, COMO PSORÍASE, QUERATOSE ACTÍNICA, ATEROMA, HIPERPLASIA ENDOARTERIAL E HIPERPLASIA PROSTÁTICA,.

RESUMO

UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE FTALOCIANINA PARA O TRATAMENTO NÃO-FOTODINÂMICO DE DOENÇAS

É descrito o uso de derivados de ftalocianina para a preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento de infecções microbianas não-fotodinâmica diversas causadas por vírus, bactérias ou fungos, e no diagnóstico e tratamento de tumores e patologias pré-cancerosas e proliferativas, como psoríase, queratose actínica, ateroma, hiperplasia endoarterial e hiperplasia prostática,.

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE FTALOCIANINA PARA O TRATAMENTO NÃO-FOTODINÂMICO DE DOENÇAS

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se ao campo dos derivados de ftalocianina e, em particular, o novo uso de derivados de ftalocianina de fórmula geral (1), dada a seguir, para a preparação de composições farmacêuticas úteis no diagnóstico não-fotodinâmico e tratamento de infecções de várias origens e doença caracterizadas por hiperproliferação celular.

ESTADO DA TÉCNICA

Moléculas contendo o macrociclo cromofluoróforo de ftalocianina, são desde há muito conhecidas por produzir, por meio da interacção com a luz visível, espécies reactivas de oxigénio, como radicais ou oxigénio singleto, que são citotóxicos para vírus, bactérias, fungos e células eucarióticas.

Portanto, dada também a sua agilidade para localizar preferencialmente em áreas patologicamente afectadas, os compostos de ftalocianina têm sido usados há algum tempo na chamada terapia fotodinâmica, vulgarmente conhecida como terapia "PDT". A terapia PDT consiste em administrar os ditos compostos, permitindo localizar na área a ser tratada, em seguida, irradiar a dita área com luz na região visível do espectro. Exemplos de compostos utilizados na terapia PDT são descritos por Ben-Hur E. et al. em Int. J Radiat. Biol., Vol. 47, p. 145-147, 1985. Outros

agentes fotossensibilizantes úteis em PDT são complexos de ftalocianina de zinco e seus conjugados descritos na Patente US 5965598, em nome do Requerente. Estes compostos têm-se mostrado agentes fotossensibilizantes eficazes no tratamento PDT para os tumores e infecções diversas. No entanto, em muitos casos, as partes patologicamente afectadas envolvem órgãos internos, ou em qualquer caso, não são facilmente acessíveis pela luz.

A EP 1 164 135 e EP 0 906 758 divulgam compostos que se enquadram no âmbito da presente fórmula geral para uso como sensibilizadores em PDT e diagnóstico.

A EP 1 356 813 revela um efeito sinérgico fotodinâmico entre ftalocianinas e quelantes como EDTA

A JP 09 059279 revela que uma família de ftalocianinas de carga positiva contendo grupos amónio quaternários tem propriedades antimicrobianas que não estão associadas com a activação fotodinâmica. O metal central é tanto ferro, cobalto, níquel ou cobre.

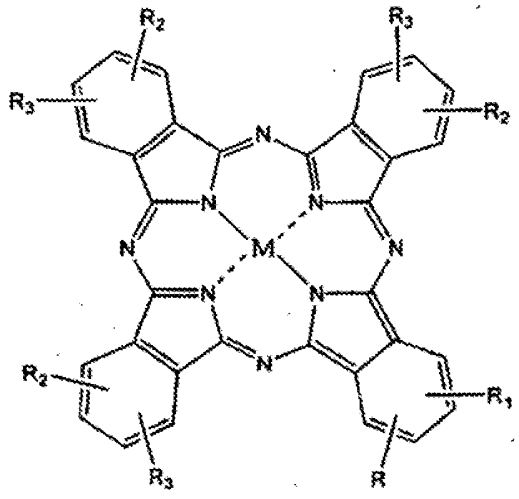
A US 5 281 616 divulga a actividade antimicrobiana de uma ftalocianina neutra quelatada para SiCl2.

A partir desta surge a necessidade de identificar os compostos capazes de manifestar a sua acção citotóxica na escuridão sem terem que irradiar a área afectada com a luz.

RESUMO DA INVENÇÃO

Ao contrário dos conhecimentos adquiridos até à data no estado da técnica e, acima ilustrados com relação às aplicações terapêuticas das ftalocianinas, o Requerente tem encontrado agora que os derivados de ftalocianina de fórmula (I) dada a seguir, também são activos no escuro. Isto, obviamente, abre possibilidades anteriormente inconcebíveis a respeito do uso de tais compostos para diagnóstico e terapêutica, o que também poderiam ser usados nas regiões internas do corpo humano que são inacessíveis à luz.

Portanto, a presente invenção proporciona o uso dos derivados de ftalocianina da fórmula geral (1)



(I)

em que M é seleccionado a partir 2H e um metal seleccionado do grupo consistindo em Zn, $Si(OR')_2$. Ge $(OR')_2$ e AIOR', onde R' é seleccionado a partir de H e de grupos alquilo tendo 1 a 15 átomos de carbono,

R é seleccionado de H,grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, e grupos adequados para a conjugação de transportadores específicos, R_1. igual ou diferente de R, é seleccionado de H, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático e grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário,
R_2 e R_3, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir de H, grupos alcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático e grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amonio quaternário, com a ressalva de que:

a) pelo menos um entre R, R_1, R_2 e R_3 é um grupo composto por pelo menos um substituinte amino alifático ou um grupo compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e, quando R, R_1, R_2 e R_3 são grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, ou R e R_2 são grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e R_1 e R_3 são H, os ditos grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou os ditos grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, são os mesmos;

b) quando R e R_1 são diferentes de H, estão em posições 1,4 ou 2,3, enquanto que quando apenas um entre R e R_1 é diferente de H, está na posição 1 ou 2;

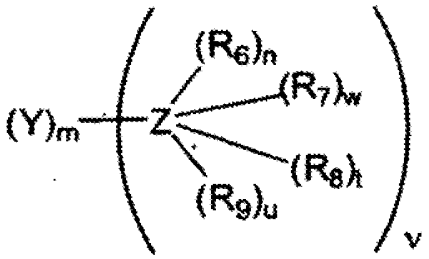
c) quando R_2 e R_3 são ambos diferentes de H, estão em posições 8, 11, .15, 18, 22, 25 ou 9, 10, 16, 17, 23, 24 ao passo que quando apenas um entre R_2 e R_3 é diferente de H, está em posições 8 (11), 15 (18), 22 (25) ou em posições 9 (10), 16 (17), 23 (24);

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis,
para a preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento não-fotodinâmico de infecções microbianas e diagnóstico e tratamento de doenças caracterizadas por hiperproliferação celular.

As características e vantagens da invenção serão ilustradas em detalhe na descrição a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a invenção, a expressão "grupo compreendendo pelo menos um substituinte de amÓnio quaternário ou um substituinte amino alifático" significa de preferência um grupo $(X)_pR_4$, onde X é seleccionado do grupo consistindo em O,-CH_2-, CO, S, SO, e -NR_5 em que R_5 é seleccionado a partir H e C_1-C_{15} alquilo, e R_4 é



em que

Y é seleccionado do grupo consistindo em C_1-C_{10} alquilo e fenilo, eventualmente substituído, ou formas Y com o grupo Z, ao qual está ligado, um heterociclo saturado ou insaturado, opcionalmente substituído, que pode incluir até 2 heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O e S;

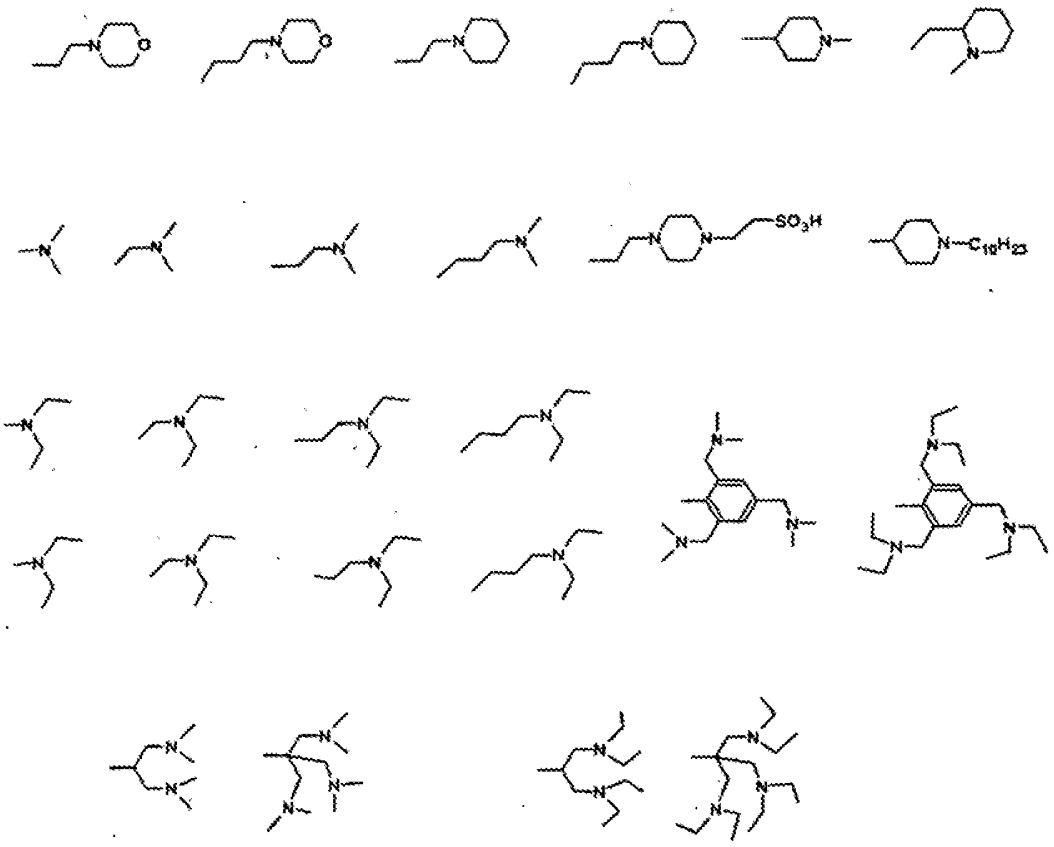
Z é seleccionado do grupo consistindo em -N, $-CH_2N$ e $-CONHCH_2CH_2N$;

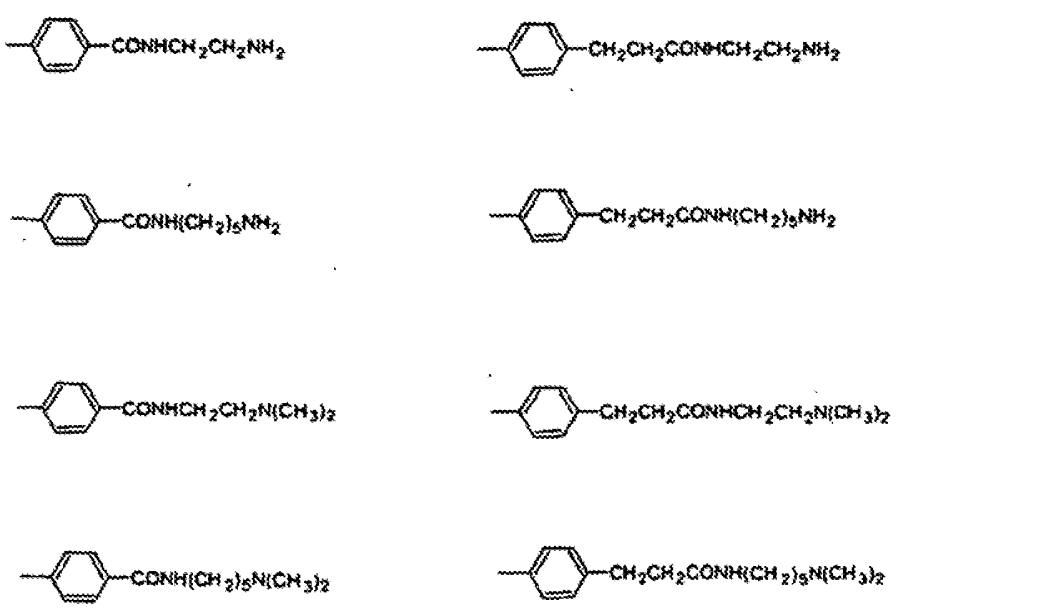
R_6 e R_7, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir do grupo consistindo em C_1-C_{15} alquilo e fenilo ou forma com o grupo Z, ao qual estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado, opcionalmente substituído, que pode compreender até dois heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O e S; R_8 e R_9, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, C_1-C_{15} alquilo, e grupos $R_{10}COOEt$ ou $R_{10}COOMe$ em que R_{10} é C_1-C_{15} alquilo;

m, n, p, w, t e u, independentes uns dos outros, são 0 ou 1; e v é um inteiro entre 1 e 3,

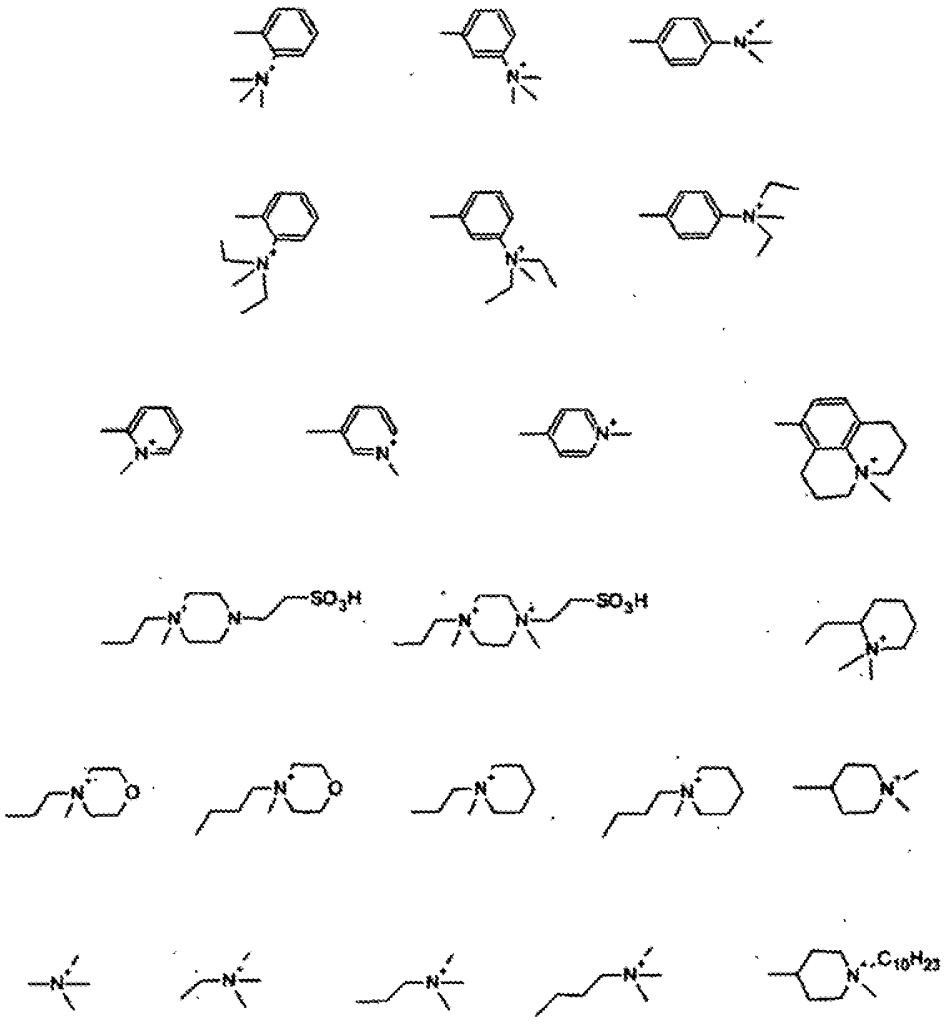
com a ressalva de que apenas um entre n, w, t e u é simultaneamente 0.

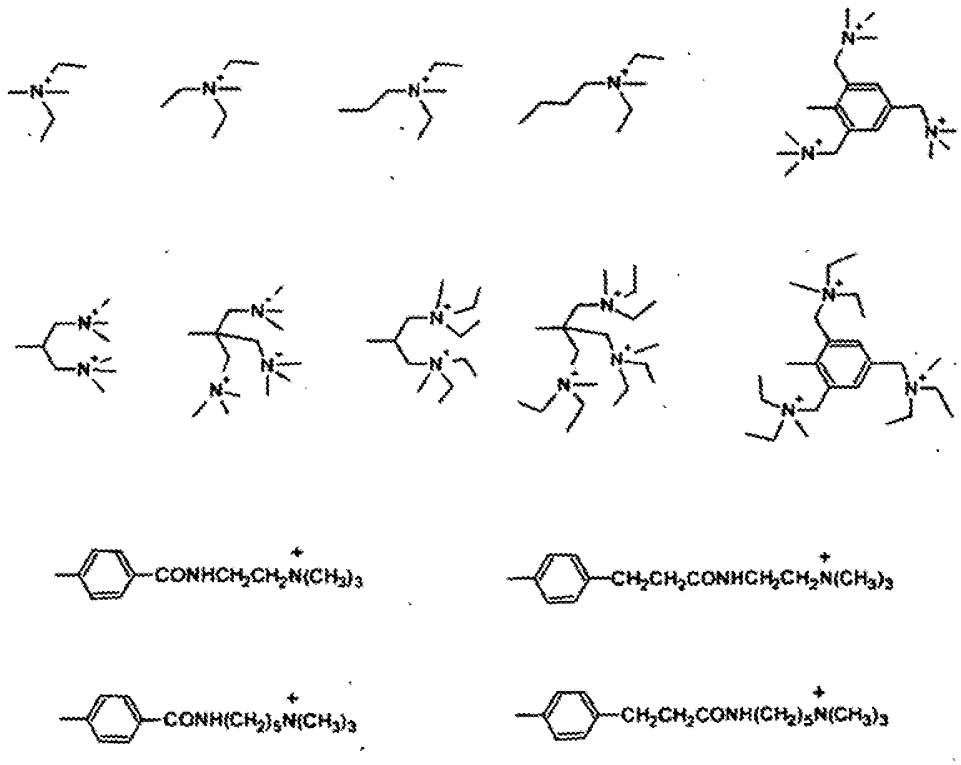
De acordo com a invenção, dos grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, os grupos seleccionados a partir do seguinte são os preferidos:



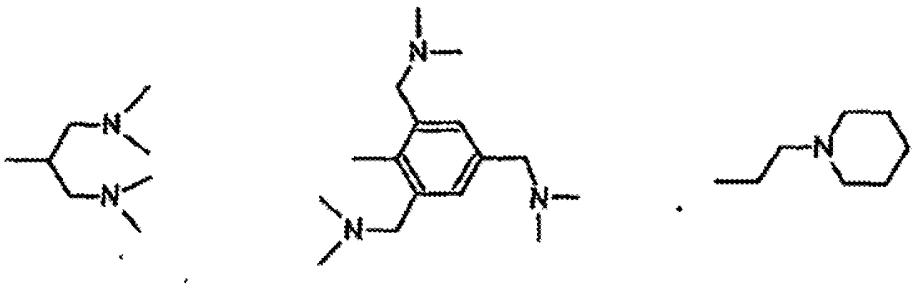


De acordo com a invenção, dos grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, os grupos seleccionados a partir do seguinte são os preferidos:

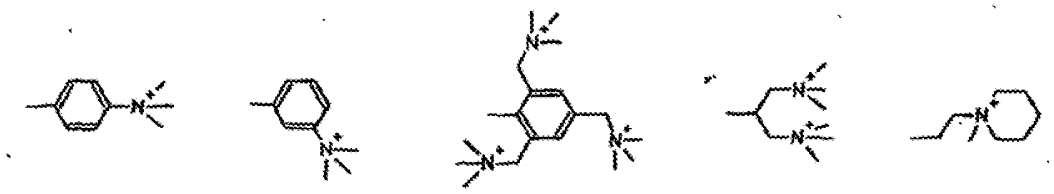




Como grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, os seguintes grupos são particularmente preferidos:



Como grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, os seguintes grupos são particularmente preferidos:



De acordo com uma modalidade preferida da invenção, M é Zn.

A expressão "heterociclo saturado ou insaturado" significa, de preferência um heterociclo seleccionado do grupo consistindo em morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol, anilina e julolidine.

A expressão "grupo adequado para a conjugação de transportadores específicos" significa qualquer grupo adequado para se ligar covalentemente a transportadores bio-orgânicos escolhidos no grupo constituído por aminoácidos, polipeptídeos, proteínas, anticorpos, polissacarídeos e aptâmeros; capaz de facilitar o transporte das ftalocianinas para alvos específicos; a expressão citada indica de preferência um grupo seleccionado do grupo consistindo em -COOH,-SH,-NH_2,-CO-CH_2-Br, -SO_2Cl, maleimida, hidrazina, fenol, imidato, biotina, opcionalmente ligados ao núcleo de ftalocianina através de um espaçador adequado $(X)_p$-W, onde X e p são definidos como acima e W é seleccionado de C_1-C_{10} alquilo, arilo, e C_1-C_5 arialquilo.

Quando R é um grupo adequado para a conjugação de transportadores específicos, como definido acima, R_1 é de preferência igual a H e R_2 e R_3 são seleccionados a partir de H, os grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, e os grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, desde que pelo menos um de R_2 e R_3 seja diferente de H.

Os derivados de ftalocianina da fórmula (I) podem ser preparados a partir dos derivados de aminoácidos correspondentes, que por sua vez podem ser preparados a partir de produtos comercialmente disponíveis através de procedimentos conhecidos, tais como os descritos na Patente US 5.965.598, na EP 1164 135 e na EP 1381 611, todas em nome do Requerente.

Preferidos são:

- compostos di- e mono-substituídos de fórmula (I), ou seja, compostos em que: R é seleccionado de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, conforme definido acima, R_1 = R ou R_1 é H, e R_2 = R_3 = H;

- os compostos da fórmula (I) tetra-substituídos com os mesmos substituintes, isto é, os compostos em que os substituintes R e R_2 são os mesmos e seleccionados de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e de grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático definidos como acima, e R_1 = R_3 = H; e

- os compostos tetra-substituídos de fórmula (I) adequados para a conjugação, em que R é seleccionado de grupos adequados para a conjugação de transportadores específicos, como definido acima, R_2 é seleccionado de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, e $R_1 = R_3 = H$.

Melhores resultados em termos de actividade não-fotodinâmica foram observados para os compostos citados acima de fórmula (I) tetra-substituídos com os mesmos substituintes, e para compostos di- e mono-substituídos, mas em especial para os compostos di- e mono-substituídos.

Para efeitos da presente invenção, a expressão "actividade não-fotodinâmica" significa actividade citotóxica na ausência de luz de radiação, ou seja, na escuridão; enquanto a expressão "doenças caracterizadas por hiperproliferação celular" significa por exemplo, os tumores e patologias pré-cancerosas e proliferativas, tais como psoríase, queratose actínica, ateroma, hiperplasia endoarterial e hiperplasia prostática.

Os compostos de fórmula (I) têm provado ser particularmente úteis no tratamento de infecções microbianas causadas por bactérias Gram- e Gram+, e fungos, e de preferência bactérias Gram+ e fungos.

Os melhores resultados foram observados com infecções fúngicas.

De acordo com a invenção, os presentes compostos de fórmula (I) são usados para a preparação de composições farmacêuticas como únicos princípios activos ou em combinação com um ou mais outros princípios activos e/ou em combinação com um agente quelante metálico; tais composições farmacêuticas podem também incluir excipientes e diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

Particularmente preferidas são as composições farmacêuticas da invenção compreendendo, além de um composto de fórmula (I), um agente quelante metálico de preferência seleccionado de agentes de metal quelantes com especificidade para iões Ca^{2+} e Mg^{2+}, tais como 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-ácido tetraacético (CDTA), ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA), etilenodiamina-N,N,N',N'-ácido tetraacético (EDTA), ácido cítrico e seus sais. Composições compreendendo EDTA são particularmente preferidas.

As presentes composições são de preferência formuladas como soluções aquosas, cremes, géis, pomadas, formulações de lipossomas, comprimidos, cápsulas, suspensões, etc., embora outras formulações diferentes das referidas sejam consideradas incluídas no escopo da invenção. A administração tópica é a via preferida, mas as presentes composições também podem ser usadas para administração parenteral, oral nasal, etc.

Na dita composição farmacêutica, as dosagens dos princípios activos podem variar por exemplo, entre 0,1 e 20 mg do produto de fórmula (I) por kg de peso, de preferência variar entre 0,2 e 5 mg por kg de peso corporal.

Os seguintes exemplos da presente invenção são dados a título ilustrativo.

EXEMPLO 1

Preparação do composto de fórmula (I) em que M é Zn R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2-(trimetilamónio)-1-[(trimetilamónio) metil]etoxi} dicloreto na posição 2 [Composto 1]

a) Síntese de 2-{2-dimetilamino-1-metil]etoxi} de ftalocianinato de zinco

Sob atmosfera de azoto são dissolvidos 48 g de 4-{2 - (dimetitamino)-1 - [(dimetilamino)metil]etoxi} ftalonitrilo (0,18 mol) e 68 g de 1,2-dicianobenzeno (0,53 mol) em 420 ml de DMF .

São adicionados 32,4 g de Zn $(AcO)_2$ (0,18 mol) e 136 ml de DBU (0,90 mol) e a mistura de reacção é levada a 130°C, e, em seguida, mantida a esta temperatura por 20 horas, protegida da luz, sob atmosfera de azoto e sob agitação vigorosa.

A mistura de reacção é então arrefecida a cerca de 50°C e tratada com 800 ml de H_2O desionizada; a suspensão assim

obtida é filtrada e o sólido recuperado lavado com H_2O, em parcelas (2 x 400 ml) e com 8/2 de éter acetoneletil (2 x 500 ml).

O produto é submetido a purificação cromatográfica em sílica gel (eluente: 9/1 THF/DMF), seguido por re-precipitação de DMF (400 ml)/Et_2O (1,6 I)/n-hexano (12 l) para obter 35,6 g de produto (rendimento = 27%).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,28-9,25 (m, 6H), 9,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,87 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 6H), 7,79 (d, 1H, J = 8.4Hz), 5,17 (t, 1H, J = 5 Hz) 2,86 (d, 4H, J = 5 Hz), 2,5 (s, 12H) ppm.

ESI-MS: m/z 721 [$(M+H)^+$].

b) Síntese de 2-{2- (trimetilamónio)-1-[(trimetilamónio) metil]etoxi} diiodido ftalocianinato de zinco

30,2 g (0,042 mol) de 2-{2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi} ftalocianinato de zinco, obtido como descrito acima no ponto a), são dissolvidos em 900 ml de NMP. 60 ml de Mel (1 mol) são adicionados e a solução mantida à temperatura ambiente por 72 horas, protegida da luz, sob atmosfera de azoto e sob agitação vigorosa. A mistura de reacção é diluída com 1,4 l de MeOH, em seguida, tratada com 5,5 l de éter etílico. A suspensão assim obtida é deixada sob agitação por 30 minutos, deixada repousar durante uma hora, e em seguida filtrada. O sólido

recuperado é lavado com éter etílico (4 x 0,5 l) para finalmente se obter 47 g de produto líquido, encontrado ser 2-{2-(trimetilamónio)[(trimetilamónio)metil]etoxi} diiodido ftalocianinato de zinco.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,46-9,43 (m, 7 H), 9,19 (bs = 1H), 8,29-8,27 (m, 6H), 8,17 (d, 1H, J = 10 Hz), 6,20-6,10 (m, 1H), 4,22-4,04 (m = 4H), 3,41 (s, 18H) ppm.

c) Síntese de 2-{2- (trimetilamónio)-1-[(trimetilamónio) metil]etoxi} dicloreto ftalocianinato de zinco

10,1 g deste produto são dissolvidos em 250 ml de mistura 4/1 de MeOH/DMF. A solução passa por uma coluna de cromatografia com 500 g de resina Amberlite® IRA 400 (CI) como a fase estacionária, previamente lavada com uma solução aquosa feita com ácido com 0,5 M HCl e condicionado com 4/1 de MeOH/DMF. O éter etílico (2 l) é adicionado lentamente ao eluato (cerca de 500 ml), mantendo sob agitação, e a suspensão obtida é deixada em repouso por 1 hora a 4°C e, em seguida filtrada; o sólido recuperado é lavado com éter etílico (4 x 500 ml) para obter, após a secagem, 6,9 g do produto título.

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,43-9,40 (m, 7 H), 9,19 (bs = 1H), 8,26-8,22 (m, 6H), 8,17 (d, 1H, J = 10 Hz), 6,20-6,18 (m, 1H), 4,19-4,17 (m = 4H), 3,42 (s, 18H) ppm.

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 156,20, 154,40, 154,17, 153,95, 153,63, 153,08, 141,07, 139,09, 138,93, 134,42,

130,18, 124,72, 123,15, 120,31, 111,04, 69,36, 67,42, 54,57 ppm.

UV-vis (DMF)λ_{max} (%): 672 (100), 606 (9), 341 (11).

ESI-MS: m/z 375 $[(M-2Cl)^{2+1}$

Usando o procedimento descrito anteriormente no exemplo 1, os foram também preparados os seguintes derivados de ftalocianina da fórmula (I):

EXEMPLO 2

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi} na posição 2 [Composto 2]

EXEMPLO 3

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2-(trimetilamónio)-1-[(trimetilamónio)metil] etoxi}diiodido na posição 1 [Composto 3]

EXEMPLO 4

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R =[2-(N-metil-1-piperidinium)etoxi] iodeto na posição 1 [Composto 4]

EXEMPLO 5

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = [3-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] iodeto na posição 2 [Composto 5]

EXEMPLO 6

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = [4-(N,N,N trimetilamónio)fenoxi] iodeto na posição 1 [Composto 6]

EXEMPLO 7

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = (N-metilpiridinium-3-oxi) iodeto na posição 1 [Composto 7]

EXEMPLO 8

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2,4,6-tris-[(N,N dimetilamino)metil] fenoxi} na posição 2 [composto 8]

EXEMPLO 9.

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_J = H e R = (2,4,6-tris-[(N,N,N-trimetilamónio)metil] fenoxi) tricloreto na posição 2 [Composto 9]

EXEMPLO 10

Preparação do composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_2 = R_3 = H, R = R_1 = {[3-(dimetilamino)fenil]tio}, com R e R_1 nas posições 2 e 3 [Composto 10]

a) Síntese de 2,3-bis{[3-(dimetilamino)fenil]tio} ftalocianinato de zinco

Foi adicionado DBU (1,22 g. 7 mmol) a uma solução de 4,5-bis{[3-(dimetilamino)fenil]tio} ftalonitrilo (107 mg, 0,2 mmol), 1,2-dicianobenzeno (77 mg, 0,6 mmol) e $Zn(OAc)_2$ (183 mg, 0,8 mmol) em DMF anidro (6 ml). A mistura assim obtida foi aquecida a 120°C e mantida sob agitação por 3 horas sob atmosfera inerte e protegida da luz, voltou à temperatura ambiente, e, em seguida, foi derramada em 50 ml de água desionizada. O precipitado azul assim obtido foi separado por centrifugação, em seguida, submetido a duas passagens de cromatografia em sílica gel (flash (THF) e MPLC (3/2 n-hexane/THF)) para dar 33 mg do produto desejado (rendimento = 19%) .

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,98-8,96 e 8,81-8,73 (8H, dois m), 8,12-8,07 (6H, m), 7,46 (1H, dd, J_1 = J_2 = 8,4 Hz), 7,06-7,04 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,99 (12H, s).

UV-vis (DMF): nm (%) 685 (100), 345 (28,1), 613 (17,3).

FAB$^+$-MS: m/z 880 [(C_{48} H_{34} N_{10} S_2 Zn) + H]$^+$

b) Síntese de 2,3-bis {[3 - (trimetilamónio)fenil]tio} diiodide ftalocianinato de zinco

1 ml de iodometano foi adicionada a uma solução de zinco 2,3-bis {[3-(dimetilamino)fenil]tio)-ftalocianinato (50 mg, 0,06 mmol) em 3 ml de álcool anidro NMP. A solução foi mantida à temperatura ambiente durante 8 horas, sob agitação e protegida da luz, e então tratada com éter etílico. O precipitado azul assim obtido foi separado dos licores mãe, redissolvido em metanol e re-precipitado de éter etílico. Foram obtidos 44 mg do produto desejado (rendimento = 85%).

^{1}H-NMR (300MHz, d_6-DMSO): δ ppm. 9,45-9,41 (4H, m); 9,34 (2H, s), 9,25-9,22 (2H, m), 8,46 (2H, bs), 8,35-8,27 (6H, m), 8,13-8,09 (1H, m), 7,88-7,74 (6H, m), 3,35 (18H, s).

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ154.40, 154,04, 152,78, 150,22, 149,10, 138,58, 138,38. 138,27, 138,81, 136,32, 1 32,23, 131,95. 130,53, 130,29, 130,20, 126,85, 123,27, 123,12, 122,82, 120,38, 57,26. UV-vis (DMF): nm (%) 690 (100), 334 (34,6), 613 (17,0), λ_{690} = 126.000 M^{-1} cm^{-}1b.

ESI-MS: m/z 454 [(C_{50} H_{40} N_{10} S_2 Zn)-2l 2 H]$^{2+}$

Utilizando o procedimento acima descrito no Exemplo 10, também foi preparado o composto seguinte:

EXEMPLO 11

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_2 = R_3 = H, R = R_1 = {3-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] iodeto, com R e R_1 nas posições 2 e 3 [Composto 11]

EXEMPLO 12

Preparação de compostos de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_3 = H, R = R_2 = (3-(N,N,N-trimetilamónio) tetraiodide fenoxil, com R e R_2 nas posições 2,9 (10), 16 (17), 23 (24) [Composto 12]

a) Síntese de 2,9 (10), 16 (17), 23 (24)-tetra [3-(N,N-dimetilamino) fenoxil ftalocianinato de zinco

Foram adicionados DBU (29 ml - 194 mmol) e anidro Zn $(OAc)_2$ (3,48 g - 19 mmol) a 3-(N,N-dimetilamino)fenoxi] ftalonitrilo (10 g - 38 mmol); a mistura assim obtida foi trazida a 160°C e mantida a esta temperatura por 4 horas, sob agitação, sob atmosfera inerte e protegida da luz. Depois de retornar a mistura à temperatura ambiente, foi tratada com 200 ml de água desionizada e o sólido obtido separado e lavado com água e metanol. O produto bruto foi então submetido à purificação cromatográfica (sílica gel, CH_2Cl_2/MeOH 98/2 v/v). O eluato contendo o composto desejado como uma mistura de isómeros posicionais estava concentrado dissolvido em CH_2Cl_2 e re-precipitado de n-hexano para dar 7,62 g da mistura isomérica pura (rendimento = 72%). UV-Vis (DMF) λ_{max} (nm) 681 (ε = 70300 M^{-1} cm^{-1}) 612,356

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,01-8,90 (m, 4H), 8,51-8,45 (m, 4H), 7,82-7,73 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 4H), 6,85-6,73 (m, 12H), 3,05-3,02 (m, 24H).

^{13}C-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm δ 159,71, 159,47, 158,33, 158,21, 153,06, 152,53, 152,23, 152,03, 151,77, 151,36, 139,91, 132,89, 131,16, 131,02, 124,23, 120,32. 110,76, 109,17, 107,97, 107,83, 104,59

FAB-MS m/z 1117 $[M+H]^{+\cdot}$

b) <u>Síntese de 2,9 (10), 16 (17), 23 (24)-tetra [3-(N,N,N-metilamónio)fenoxi] tetraiodide ftatocianinato de zinco</u>

Um excesso de iodometano (16 ml) foi adicionado a uma solução de 2,9 (10), 16 (17), 23 (24)-tetra[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi] ftalocianinato de zinco (6,32 g - 5,65 mmol) em NMP. (158 ml) e a mistura mantida sob agitação durante 120 horas, à temperatura ambiente e protegida da luz, então diluída com metanol (320 ml) e tratada com éter etílico (1.3 1) para dar um precipitado verde correspondente ao produto desejado na forma de uma mistura isomérica (9 g, 95% de rendimento).

UV-Vis (DMF) λ_{max} (nm) 677 (ε = 161.000 M^{-1} cm^{-1}), 609, 353;

^{1}H-NMR (200MHz, DMSO-d_6) ppm δ 9,55-9,43 (m, 4H), 9,09-9,02 (m, 4H), 8,22-8,15 (m, 4H), 8,07-7,76 (m, 12H), 7,62-7,52 (m, 4H) 3,77 e 3,75 (2s, 36H)

^{13}C-NMR (200 MHz, DMSO-d_6) ppm δ 157,84, 157,67, 152,50 (m), 148,85, 140,00 (m), 134,00, 131,77, 124,70, 121,30 (m), 120,18. 119,89, 115,99, 115,80, 112,70, 112,42, 56,60

ESI-MS m/z 388 $[M -41-CH3]^{3+}$, 573 $[M -41-2CH3]^{2+}$ 1132 $[M-41-3CH3]^{+\cdot}$

Usando o procedimento descrito anteriormente no Exemplo 12 e no Exemplo 1c), foram também preparados os seguintes derivados de ftalocianina da fórmula (I):

EXEMPLO 13

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_3 = H$, R = R_2 = [3-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] cloreto, com R e R_2 nas posições 1, 8 (11), 15 (18), 22 (25) [Composto 13]

EXEMPLO 14

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_3 = H$, R = R_2 = [4-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] cloreto, com R e R_2 nas posições 1, 8 (11), 15 (18), 22 (25) [Composto 14]

EXEMPLO 15

Composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R = R_1 = R_2 = R_3 = [3-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] cloreto, com R, R_1, R_2, R_3 nas posições 2,3,9,10,16,17,23,24 [Composto 15]

EXEMPLO 16

Avaliação da actividade antimicrobiana na escuridão

a)* Experiências *in vitro

Uma avaliação da actividade antimicrobiana não fotodinâmica in *vitro* foi realizada para os Compostos 1-12 preparados como descrito acima, usando o seguinte procedimento.

Células de *Candida albicans* (ATCC 10231) foram cultivadas em meio Sabouraud líquido (Difco Laboratories, Detroit, MI) a 37°C em condições aeróbias. Células na fase estacionária de crescimento foram colhidas (3.000 g, 15 min), lavadas com tampão fosfato salino (PBS), e diluídas para uma concentração final de $1x10^6$ células/ml, correspondendo a uma absorbância de 0,12 a 630 nm.

Amostras (1 ml) foram preparadas pela adição de volumes PBS adequados de soluções de ftalocianina em stock em DMSO (a concentração final de ftalocianinas testadas varia de 1 a 50 µM), de modo que a quantidade final de DMSO na amostra seja de 5% v/v. As amostras foram, então, incubadas a 37°C por 1 h. A sobrevivência celular foi determinada pela diluição de 10 vezes de série em PBS de alíquotas de

amostra (10 ml), então semeadas em triplicado em ágar Sabouraud dextrose (Difco). Após a incubação das placas a 37°C por 24 h, as unidades formadoras de colónia (CFU/ml) foram contadas e foi determinada a concentração bactericida mínima (MBC), correspondente à concentração do princípio activo que causa a ≥ 4 $\log_{10}$ de redução da CFU/ml).

Experiências de controlo foram realizadas na ausência do derivado de ftalocianina. Todas as experiências foram repetidas em triplicado.

Os valores MBC dos compostos testados, bem como os encontrados com o mesmo protocolo para dois antibióticos conhecidos, nistatina e anfotericina, são relatados na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1

Composto	**MBC (µm)**
1	5
2	5
3	1
4	10
5	10
7	10
8	10
9	10
10	5
11	10
12	10
Niastina	10
Anfotericina	10

A partir dos resultados na Tabela 1 acima, é evidente que os presentes derivados de ftalocianina têm uma actividade antimicrobiana não fotodinâmica equivalente à dos dois antibióticos tomados como referência, que são os antibióticos antifúngicos mais usados, devido à sua notável actividade fungicida. Os Compostos 1-3 e 10 mostraram valores MBC ainda maiores do que os da nistatina e anfotericina.

b) Experiências *in vivo*

Um modelo animal de infecção (infecção da ferida *S. aureus* em cobaia) foi usado para avaliar a actividade *in vivo* dos compostos 1, 9, 13, 14 e 15, preparados como descrito acima, em comparação com o regime de antibióticos clássicos para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram+, que consiste na administração de Imipenem, o agente antimicrobiano mais utilizado e eficaz para este tipo de infecções.

O protocolo experimental é relatado abaixo.

Animais: foram utilizadas cobaias Dunkin-Hartley (peso, 450-500 g) ao longo do estudo.

Bactérias: foi utilizada *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538). Foram colhidas colónias de bactérias após o crescimento durante a noite em TSA (Agar tríptico de soja) e suspensas

em tampão fosfato salino (PBS, pH = 7,4) para alcançar uma turbidez padrão (A_{600} leitura de 0,4). Foram realizadas diluições em série de 10 vezes e 2 vezes para preparar uma série de inóculos. O inóculo de $2x10^7$ células/ml foi misturado 1:1 (vol/vol), com microesferas de dextrano (Cytodex, Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo) e utilizado nas nossas experiências. Os resultados foram determinados em triplicado e em média, para determinar o tamanho exacto do inóculo bacteriano.

Modelo de cobaia: O cabelo dorsal dos animais foi retirado e foi desenhada uma grade designando oito áreas para a inoculação intermuscular. Cada local de 2 cobaias para os grupos de tratamento foi inoculado com 0,2 ml das suspensões de bactéria. As cobaias de controlo receberam PBS (veículo). Após a inoculação as cobaias foram devolvidas às suas gaiolas. Depois de um dia, 0,1 ml de soluções em PBS dos acima referidos Compostos seleccionados da invenção, ou de lmipenem foi administrada em cada abscesso.

Um dia depois, as cobaias foram sacrificadas; usando uma técnica estéril os abscessos foram removidos, pesados e homogeneizados em 3 ml de solução salina por 2 min (Ultraturrax). Os homogeneizados foram diluídos e semeados em ágar sangue. As placas foram incubadas a 37°C por 24 h, e foi registado o número de unidades formadoras de colónia (CFU/ml). A contagem de bactérias médias dos grupos tratados com compostos foram comparadas com o grupo tratado com o veículo para dar a percentagem de inibição do desenvolvimento do abscesso. O peso médio do abscesso dos

grupos tratados com compostos foi comparado com o grupo tratado com veículo para dar a percentagem decrescente do abscesso. Todas as experiências foram repetidas duas vezes em dias diferentes.

Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 2-7a seguir, relacionadas com os Compostos 1, 9, 13, 14, 15 e Imipenem, respectivamente.

Tabela 2 - Composto 1

Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
0,08	0	0
0,16	48,2 ± 2,4	11,6 ± 0,5
0,8	54,7 ± 8,1	11,5 ± 1,9
1,6	69,0 ± 6,7	23,0 ± 3,9
16	71,5 ± 7,7	20,1 ± 5,2
160	89,4 ± 3,8	25,6 ± 4,3

Tabela 3 - Composto 9

Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
0,002	0	0
0,1	4,8 ± 3,0	0
0,2	45,3 ± 1,2	10,6 ± 0,8
1	55,1 ± 6,6	9,9 ± 2,4
2	55,9 ± 7,2	11,7 ± 1,3
20	80,0 ± 8,1	30,6 ± 12,0 -
200	94,5 ± 5,2	30,9 ± 5,7

Tabela 4 – Composto 13

Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
0,044	0,0	0,0
0,22	56,4 ± 7,3	16,6 ± 3,8
0,44	57,8 ± 9,6	16,8 ± 6,3
4,4	73,2 ± 9,8	20,3 ± 5,5
44	64,6 ± 11	20,1 ± 6,2
440	80,4 ± 9,4	25,3 ± 8,7

Tabela 5 – Composto 14

Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
0,44	39,7 ± 8,1	9,5 ± 4,3
4,4	10,0 ± 5,5	1,5 ± 1,0
44	57,9 ± 8,1	9,8 ± 4,1
440	80,0 ± 9,5	22,8 ± 4,2

Tabela 6 – Composto 15

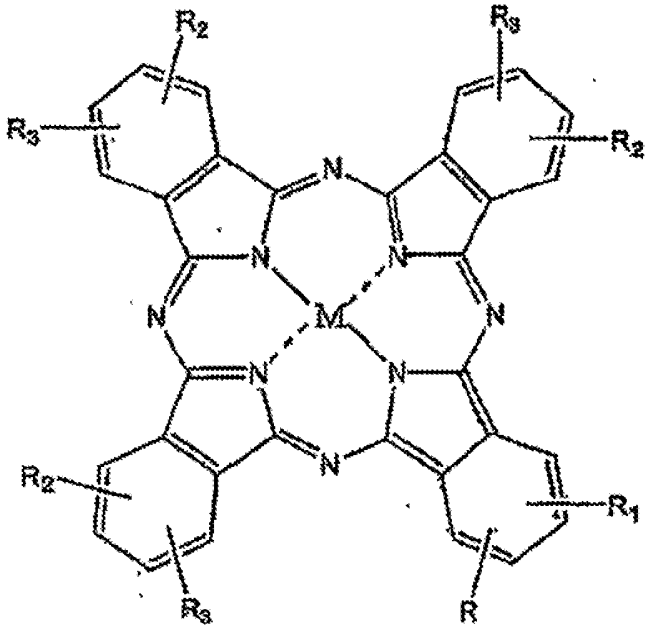
Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
0,41	5,7 ± 1,5	0
2,05	5,5 ± 3,1	**0**
4,1	38,8 ± 1,9	1,9 ± 0,5
41	59,4 ± 9,6	20,6 ± 7,2
410	62,2 ± 9,0	21,8 ± 6,2

Tabela 7 – Imipenem

Concentração (µg/kg)	% Inibição CFU	% Decréscimo do abscesso
Dose total de 1152 mg/kg em 3 dias* (384 mg/kg/dia)	77.0113.5	3,6 ± 1,0
*Regime clássico para a administração parenteral		

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de derivados de ftalocianinas de fórmula geral (I)



em que M é Zn,

R é seleccionado de H, grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, e grupos adequados para ligar covalentemente a transportadores bio-orgânicos escolhidos no grupo consistindo em aminoácidos, polipeptídeos, proteínas, anticorpos, polissacarídeos e aptâmeros,

R_1, igual ou diferente de R_1 é seleccionado de H, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático e grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário,

R_2 e R_3, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir de H, grupos alcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático e grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, com a ressalva que:

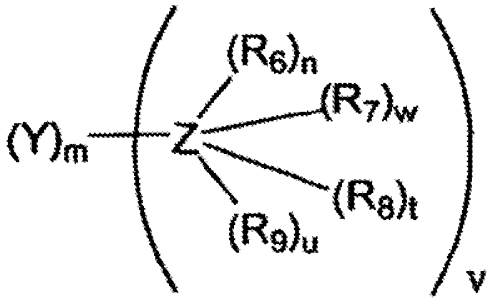
a) pelo menos um entre R, R_1, R_2 e R_3 é um grupo composto por pelo menos um substituinte amino alifático ou um grupo compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e, quando R, R_1, R_2 e R_3 são grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, ou R e R_2 são grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e R_1 e R_3 são H, os ditos grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático ou os ditos grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, são os mesmos;

b) quando R e R_1 são ambos diferentes de H, estão nas posições 1,4 ou 2,3, enquanto que quando apenas um entre R e R_1 é diferente de H, está na posição 1 ou 2;

c) quando R_2 e R_3 são diferentes de H, estão nas posições 8, 11, 15, 18, 22, 25 ou 9, 10, 16, 17, 23, 24 ao passo que quando apenas um entre R_2 e R_3 é diferente de H, está nas posições 8 (11), 15 (18), 22 (25) ou em posições 9(10), 16 (17), 23 (24), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

para a preparação de composições farmacêuticas para tratamento de infecções microbianas não-fotodinâmicas e tratamento de doenças caracterizado por hiperproliferação celular.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo composto por pelo menos um substituinte de amónio quaternário ou um substituinte amino alifático é um grupo $(X)_pR_4$ em que X é seleccionado do grupo consistindo em O $-CH_2-$, CO, S, SO, e $-NR_5$, onde R_5 é escolhido a partir de H e C_1-C_{15} alquilo; e R_4 é



em que

Y é seleccionado do grupo consistindo em C_1-C_{10} alquilo e fenilo, eventualmente substituído, ou Y forma com o grupo Z, ao qual está ligado, um heterociclo saturado ou insaturado, opcionalmente substituído, que pode incluir até 2 heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O e S;

Z é seleccionado do grupo consistindo em -N, $-CH_2N$ e $-CONHCH_2CH_2N$;

R_6 e R_7, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir do grupo consistindo em C_1-C_{15} alquilo e fenilo ou forma com o grupo Z, ao qual estão ligados, um heterociclo saturado ou insaturado, opcionalmente substituído, que pode incluir até dois heteroátomos seleccionados do grupo consistindo em N, O e S;

R_8 e R_9, iguais ou diferentes um do outro, são seleccionados a partir do grupo consistindo em H, C_1-C_{15}

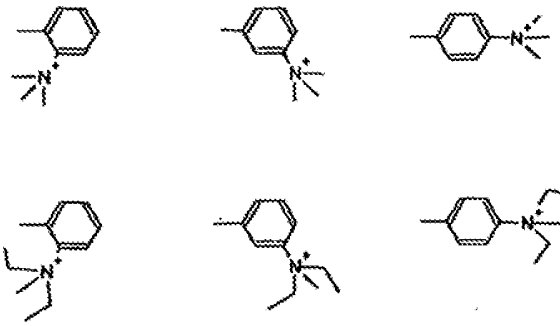
alquilo, e grupos $R_{10}COOEt$ ou $R_{10}COOMe$ em que R_{10} é C_1-C_{15} alquilo;

m, n, p, w, t e u, independentemente um do outro, são 0 ou 1; e

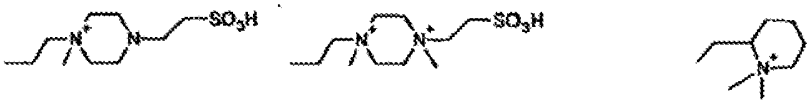
v é um inteiro entre 1 e 3,

com a ressalva de que apenas um entre n, w, t e u é simultaneamente 0.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo composto por pelo menos um substituinte de amónio quaternário é seleccionado a partir dos seguintes grupos:

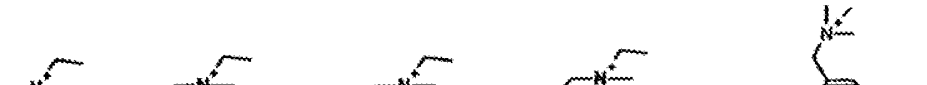




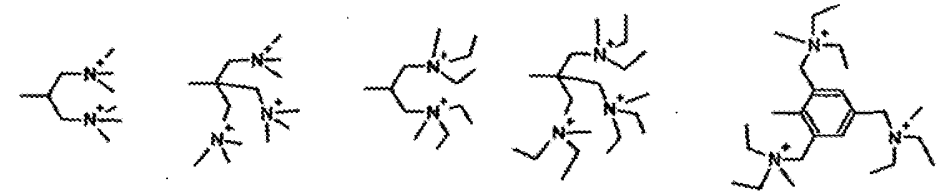


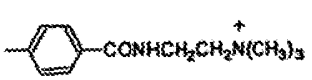


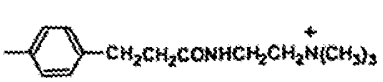


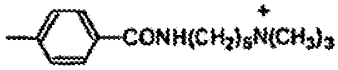






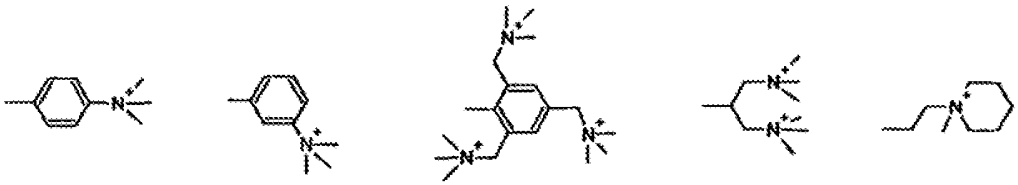




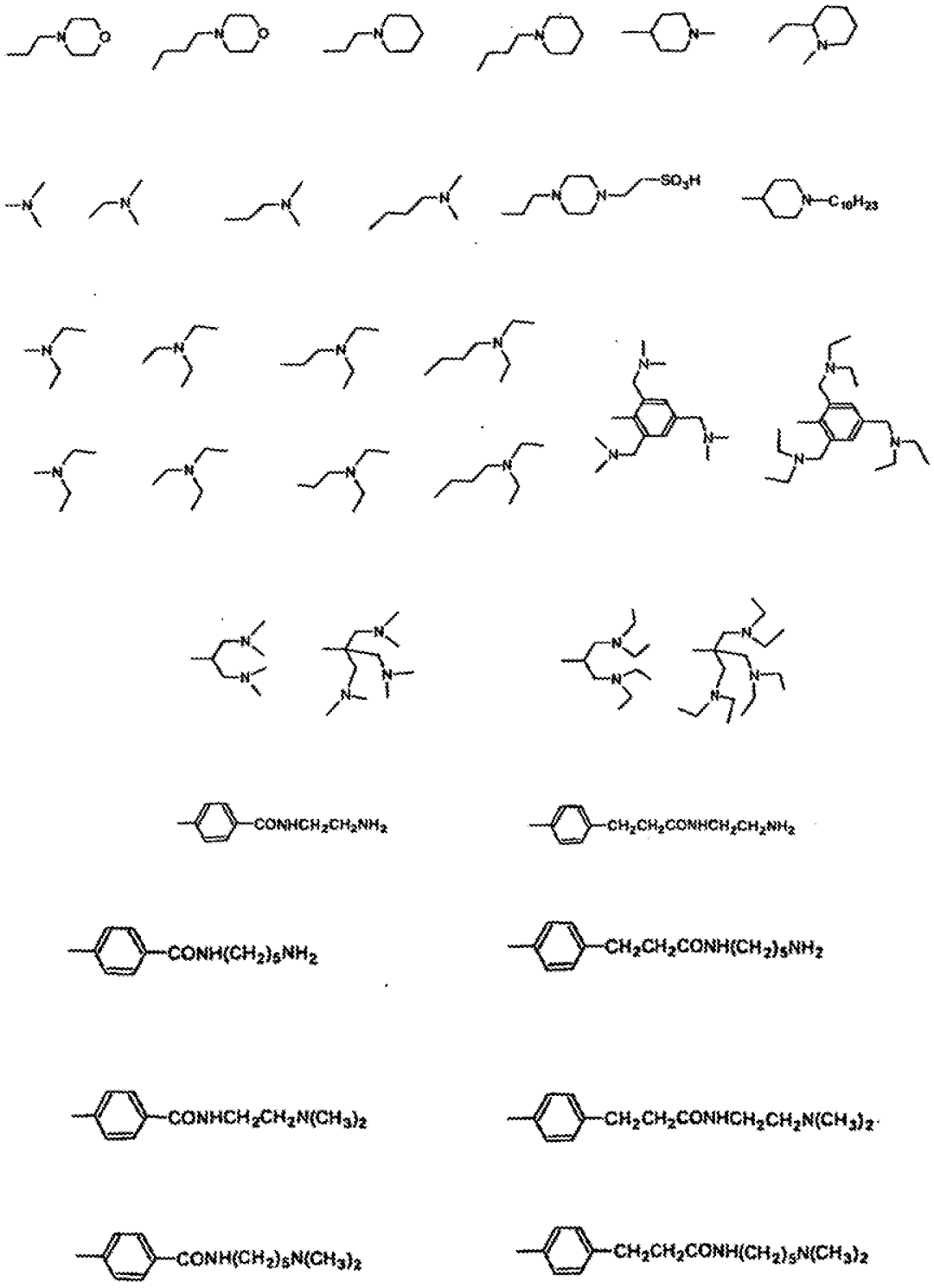




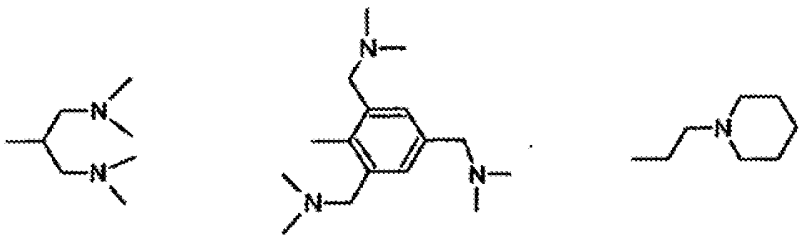
4. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo composto por pelo menos um substituinte de amónio quaternário é seleccionado a partir dos seguintes grupos:



5. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo composto por pelo menos um substituinte amino alifático é seleccionado a partir dos seguintes grupos:



6. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo composto por pelo menos um substituinte amino alifático é seleccionado a partir dos seguintes grupos:



7. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que os ditos compostos de fórmula (I) M é Zn.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito heterociclo, saturado ou insaturado, é seleccionado do grupo consistindo de morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol, anilina e julolidina.

9. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o dito grupo adequado para a conjugação de transportadores específicos é um grupo adequado para ligar covalentemente a aminoácidos, polipeptídeos, proteínas, anticorpos, polissacarídeos e aptâmeros.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, em que o dito grupo adequado para a conjugação de transportadores específicos é um grupo seleccionado do grupo consistindo em -COOH,-SH, $-NH_2$,$-CO-CH_2-Br$,$-SO_2Cl$, maleimida, hidrazina, fenol, imidate, biotina, possivelmente ligados ao núcleo de ftalocianina através de um espaçador adequado $(X)_p-W$, em que X e p são como definidos na reivindicação 1 e W é escolhido a partir de C_1-C_{10} alquilo, arilo, e C_1-C_5 arialquilo.

11. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que R é um grupo adequado para a conjugação de transportadores específicos, R_1 é igual a H e R_2 e R_3 são seleccionados

a partir de H, grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, e grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário, desde que pelo menos um de R_2 e R_3 seja diferente de H.

12. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que os ditos compostos de fórmula (I) são seleccionados a partir de: compostos tetra-substituídos com os mesmos substituintes, ou seja, compostos em que os substituintes R e R_2 são os mesmos e seleccionados de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, conforme definido nas reivindicações anteriores, e $R_1 = R_3 = H$;

compostos tetra-substituídos de fórmula (I) adequados para a conjugação, em que R é seleccionado de grupos adequados para conjugação de transportadores específicos, conforme definido nas reivindicações anteriores, R_2 é seleccionado de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e de grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, conforme definido nas reivindicações anteriores, e $R_1 = R_3 = H$; e
compostos di- e mono-substituídos ou seja, compostos em que: R é seleccionado de grupos compreendendo pelo menos um substituinte de amónio quaternário e de grupos compreendendo pelo menos um substituinte amino alifático, conforme definido nas reivindicações anteriores, $R_1 = R$ ou R_1 é H, e $R_2 = R_3 = H$.

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que os ditos compostos de fórmula (I) são seleccionados a partir de compostos tetra-substituídos com os mesmos

substituintes, e compostos di- e mono-substituídos como definidos na reivindicação 12.

14. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que os ditos compostos de fórmula (I) são seleccionados a partir de compostos di- e mono-substituídos como definidos na reivindicação 12.

15. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que os ditos compostos de fórmula (I) são seleccionados a partir dos compostos seguintes:

- composto de fórmula (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = {2-(trimetilamónio)-1-[(trimetilamónio)metil] etoxi} dicloreto na posição 2 [Composto 1],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = {2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino) metil] etoxi} na posição 2 [Composto 2],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = {2-(trimetilamónio)-1- [(trimetilamónio) metil]etoxi} diiodide na posição 1 [Composto 3],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = [2-(N-metil-1-piperidinium)etoxi] iodeto na posição 1 [Composto 4],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = [3-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] iodeto na posição 2 [Composto 5],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = [4-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] iodeto na posição 1 [Composto 6],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, $R_1 = R_2 = R_3 =$ H e R = (N-metilpiridinium-3-oxi) iodeto na posição 1 [Composto 7],

- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2,4,6-tris-[(N,N-dimetilamino)metil] fenoxi} na posição 2 [Composto 8],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_2 = R_3 = H e R = {2,4,6-tris-[(N,N,N-trimetilamónio) metil]fenoxi} tricloreto na posição 2 [Composto 9],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_2 = R_3 = H, R = R_1 = {[3-(dimetilamino)fenil] tio}, com R e R_1 nas posições 2 e 3 [Composto 10],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_2 = R_3 = H, R = R_1 = {3-(N,N,N-trimetilamónio) fenoxi]iodeto, com R e R_1 nas posições 2 e 3 [Composto 11],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_3 = H, R = R_2 = [3-(N,N,N-trimetilamónio) fenoxi] cloreto, com R e R_2 nas posições 2,9 (10), 16 (17), 23 (24) [Composto 12],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_3 = H, R = R_2 = [3-(N,N,N-trimetilamónio) fenoxi] cloreto, com R e R_2 nas posições 1, 8 (11), 15 (18), 22 (25) [Composto 13],
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R_1 = R_3 = H, R = R_2 = [4-(N,N,N-trimetilamónio)fenoxi] cloreto, com R e R_2 nas posições 1, 8 (11), 15 (18), 22 (25) [Composto 14], e
- composto de fórmula geral (I) em que M é Zn, R = R_1 = R_2 = R_3 = [3-(N,N,N-trimetilamónio) fenoxi] cloreto, com R, R_1, R_2, R_3 nas posições 2,3,9,10,16,17,23,24 Composto [15]

16. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que as ditas doenças caracterizadas por hiperproliferação celular são seleccionadas entre tumores, psoríase, queratose actínica, ateroma, hiperplasia endoarterial e hiperplasia prostática.

17. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que as ditas composições farmacêuticas são úteis no tratamento de infecções microbianas causadas por bactérias Gram-, bactérias Gram+ e fungos.

18. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que as ditas composições farmacêuticas são úteis no tratamento de infecções microbianas causadas por bactérias Gram+ e fungos.

19. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que as ditas composições farmacêuticas são úteis no tratamento de infecções microbianas causadas por fungos.

20. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que as ditas composições farmacêuticas compreendem, além dos compostos de fórmula (I), um ou mais outros princípios activos e/ou um agente quelante metálico, opcionalmente em combinação com um ou mais excipientes e diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

21. Uso acordo com a reivindicação 20, em que o referido agente quelante metálico é seleccionado do grupo consistindo em 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'- ácido tetraacético (CDTA), ácido dietileno triamina pentaacético (DTPA), etilenodiamina-N, N,N',N'-ácido tetraacético (EDTA), ácido cítrico e seus sais.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, em que o referido agente quelante metálico é etilenodiamina-N,N,N',N'-ácido tetraacético (EDTA).