



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0512563-4 B1



(22) Data do Depósito: 22/06/2005

(45) Data de Concessão: 13/04/2021

(54) Título: USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO E/OU TERAPÊUTICO DE INFECÇÕES BACTERIANAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/409; A61P 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2004 GB 0414025.7.

(73) Titular(es): DESTINY PHARMA LIMITED.

(72) Inventor(es): WILLIAM G. LOVE; WILLIAM RHYS-WILLIAMS; DEREK BRUNDISH.

(86) Pedido PCT: PCT GB2005002457 de 22/06/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/000765 de 05/01/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/12/2006

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE E PARA EXTERMINAR MICROORGANISMOS IN VITRO A invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de um derivado metalado do mesmo, na preparação de um medicamento para o extermínio ou a atenuação do crescimento de microorganismos a través de um método, que não compreende expor o composto da Fórmula (I) a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultra- som de terapia sonodinâmica, em que X~1~, X~2~, X~3~, X~4~, Y~1~, Y~2~, Y~3~, Y~4~ e Z possuem os significados dados na descrição. De modo preferido, os microorganismos são selecionados a partir do grupo que consiste de bactérias, micoplasmas, leveduras, fungos e vírus.

“USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO E/OU TERAPÊUTICO DE INFECÇÕES BACTERIANAS”

Campo

A presente invenção refere-se a novos usos de compostos de porfirina e, em particular, ao uso de tais compostos no tratamento curativo ou profilático de colonização e infecção microbiana.

Fundamentos

A resistência a antibióticos desenvolvida por um número crescente de microorganismos é reconhecida como sendo um problema de saúde mundial (Tunger et al., 2000, *Int. J. Microb. Agents* 15: 131 – 135; Jorgensen et al., 2000, *Clin. Infec. Dis.* 30: 799 -808). Como uma consequência, o desenvolvimento de novas abordagens para o extermínio de microorganismos é urgentemente requerido.

O tratamento de infecções microbianas através de terapia fotodinâmica (PDT) representa um método recente valioso para a erradicação de bactérias, pois ele envolve um mecanismo, que é acentuadamente diferente daquele típico da maioria dos antibióticos. Deste modo, o PDT é baseado no uso de uma molécula de fotossensibilização que, uma vez ativada pela luz, gera espécies reativas a oxigênio, que são tóxicas para uma ampla variedade de células procarióticas e eucarióticas, incluindo bactérias, micoplasmas e leveduras (Malik et al, 1990, *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 5: 281 – 293; Bertolini et al., 1992, *Microbios* 71: 33 - 46). De modo importante, a atividade de fotossensibilização de muitos agentes fotodinâmicos contra as bactérias não é prejudicada pela resistência a antibióticos mas, em vez disso, depende principalmente de sua estrutura química (Malik et al., *J. Photochem, Photobiol. B. Biol.* 14: 262- 266).

Vários tipos de agentes de fotossensibilização neutros e

bactérias Gram positivas. No entanto, tais agentes de fotossensibilização não exercem atividade citotóxica apreciável contra bactérias Gram negativas, a não ser que a permeabilidade da membrana externa seja alterada através de tratamento com o ácido etileno diamina tetraacético (EDTA) ou policátions (Bertoloni et al., 1990, *FEMS Microbiol. Lett.* 71: 149- 156; Nitzan et al., 1992, *Photochem. Photobiol.* 55: 89 – 97). Acredita-se que o envelope celular das bactérias Gram negativas, que é mais complexo e mais espesso do que aquele das bactérias Gram positivas, evite uma ligação eficiente do agente de fotossensibilização ou intercepte e desative a espécie reativa citotóxica fotogerada pelo agente de fotossensibilização (Ehrenberg et al., 1985, *Photochem., Photobiol.* 41: 419- 435; Valduga et al., 1993, *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 21: 81- 86).

Em contraste, agentes de fotossensibilização positivamente carregados (catiônicos), incluindo porfirinas e ftalocianinas, promovem a inativação eficiente de bactérias Gram negativas sem a necessidade de modificar a estrutura natural do envelope celular (Merchat et al., 1996, *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 32: 153- 157; Minnock et al., 1996, *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* 32: 159- 164). Parece que a carga positiva favorece a ligação do agente de fotossensibilização em sítios celulares críticos que, uma vez danificados pela exposição à luz, causam a perda da viabilidade celular (Merchat et al., 1996, *J. Photochem Photobiol. B. Biol.* 35: 149- 157). Deste modo, foi relatado que *Escherichia coli* é eficientemente inativado pela luz visível após a incubação com 5, 10, 15, 20 – tetraquis (4- N-metilpiridil) – porfina (T₄MPyP) (Valduga et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 256: 84- 88). A atividade fototóxica desta porfirina é principalmente mediada pelo dano das funções enzimica e de transporte tanto das membranas externa a citoplásmicas, antes que pela ligação ao DNA.

No entanto, a utilidade de agentes antimicrobianos à base de porfirina conhecidos está limitada, devido à sua toxicidade contra as células

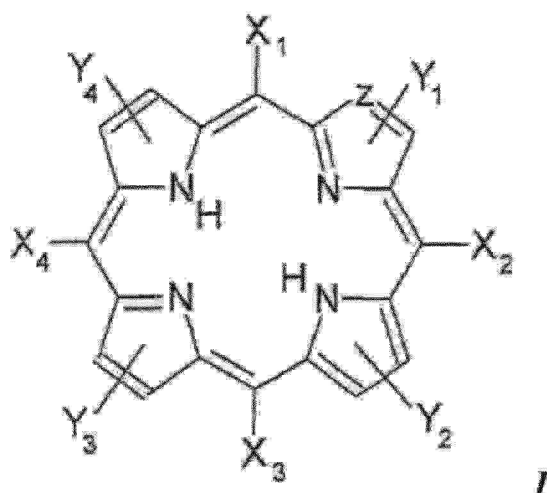
do tecido hospedeiro mamífero, isto é, os compostos são incapazes de diferenciar entre as células microbianas alvo e as células hospedeiras. Em adição, a utilidade de agentes antimicrobianos à base de porfirina conhecidos está adicionalmente limitada à sua potência relativamente baixa para células microbianas alvo.

Além disso, nem todas as infecções microbianas são adequadas para o tratamento usando terapia fotodinâmica, por exemplo, o sítio de infecção pode não estar acessível à luz.

Portanto, existe uma necessidade quanto a novos métodos para o extermínio e a atenuação do crescimento de agentes microbianos.

Sumário:

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto da fórmula I na preparação de um medicamento para o extermínio ou atenuação do crescimento de microorganismos através de um método, que não compreende a exposição do composto a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultra- som de terapia sonodinâmica.



em que:

X_1 , X_2 , X_3 e X_4 representam independentemente (isto é, são o mesmo ou diferentes) um átomo de hidrogênio, uma porção lipofílica, um grupo fenila, um grupo alquila inferior, alcarila ou aralquila, ou um grupo catiônico da fórmula que se segue:



em que:

L é uma porção de ligação ou está ausente;

R_1 representa alquilenos inferior, alquilenos inferior, ou alquilenos inferior, que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila inferior, alquilenos inferior (opcionalmente interrompido por oxigênio), flúor, OR_5 , $C(O)R_6$, $C(O)OR_7$, $C(O)NR_8R_9$, $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$; e

R_2 , R_3 e R_4 representam independentemente (isto é, são o mesmo ou diferentes) H, alquila, alquila inferior, alquilenos inferior ou alquilenos inferior, cujos últimos três são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila inferior, alquilenos inferior (opcionalmente interrompido por oxigênio, arila, OR_5 , $C(O)R_6$, $C(O)OR_7$, $C(O)NR_8R_9$, $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$; e

Z é -CH ou N;

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 estão ausentes ou representam independentemente arila, alquila inferior, alquilenos inferior ou alquilenos inferior, cujos últimos três são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila inferior, alquilenos inferior (opcionalmente interrompido por oxigênio), arila, OR_5 , $C(O)R_6$, $C(O)OR_7$, $C(O)NR_8R_9$, $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$, ou, tomados em conjunção com o anel pirrol ao qual eles estão ligados, podem formar um grupo cíclico; e

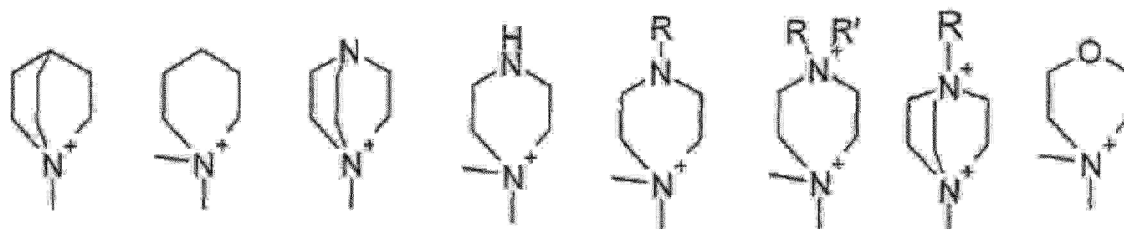
R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} representam independentemente H ou alquila inferior;

contanto que pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 seja um grupo catiônico como acima definido e pelo menos um X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um átomo de hidrogênio, um grupo fenila, uma porção lipofílica ou um grupo alquila inferior, alcarila, ou aralquila.

O termo "alquila inferior tem a intenção de incluir alquila C_{1-20}

linear ou ramificada, cíclico ou acíclico, que pode ser interrompido por oxigênio (de modo preferido não mais do que cinco átomos de oxigênio estão presentes em cada cadeia alquila). Grupos alquila inferiores, que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquila C_{1-18} , alquila C_{1-16} , alquila C_{1-14} , alquila C_{1-12} , alquila C_{1-10} , alquila C_{1-9} , alquila C_{1-8} , alquila C_{1-7} , alquila C_{1-6} , alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} e alquila C_{1-2} . Grupos alquila inferiores preferidos, que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquila $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}$ e C_{16} .

Deste modo, qualquer um ou mais de $N^+R_2R_3R_4$ e/ ou $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$ podem representar grupos amina/ amônio cíclicos, por exemplo:



Será apreciado que os grupos amina/ amônio cíclicos podem também compreender menos ou mais do que seis membros, por exemplo tais grupos podem compreender anéis com 4, 5, 7, 8, 9, ou 10 membros.

O termo “alquilenos inferior” deve ser construído de modo correspondente.

Os termos “alquenila inferior” e “alquinila inferior” têm a intenção de incluir alquenila C_{2-20} e alquinila lineares ou ramificados, cíclicos ou acíclicos, respectivamente, cada um dos quais pode ser interrompido por oxigênio (de modo preferido não mais do que cinco átomos de oxigênio estão presentes em cada cadeia alquenila ou alquinila).

O termo “alquenila inferior” também inclui ambos os isômeros geométricos cis e trans. Grupos alquenila inferiores, que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquenila C_{2-18} , alquenila C_{2-17} , alquenila C_{2-16} , alquenila C_{2-14} , alquenila

C_{2-10} , alquenila C_{2-8} , alquenila C_{2-7} , alquenila C_{2-6} , alquenila C_{2-5} , alquenila C_{2-4} , alquenila C_{2-3} , e alquenila C_{3-4} . Grupos alquenila inferiores preferidos, que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquenila $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}$.

5 O termo "alquenileno inferior" deve ser construído de modo correspondente.

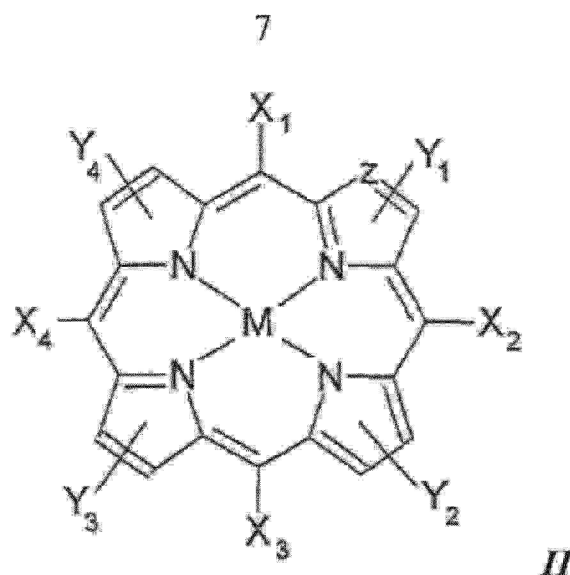
Grupos "alquinila inferior" que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquinila C_{2-18} , alquinila C_{2-16} , alquinila C_{2-14} , alquinila C_{2-12} , alquinila C_{2-10} ,
10 alquinila C_{2-9} , alquinila C_{2-8} , alquinila C_{2-7} , alquinila C_{2-6} , alquinila C_{2-5} , alquinila C_{2-4} , e alquinila C_{3-4} . Grupos alquinila inferiores preferidos, que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ e R_{14} podem representar incluem alquinila $C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}$.

O termo "alquinileno inferior" deve ser construído de modo
15 correspondente.

O termo "arila" inclui grupos aromáticos carbocíclicos de seis a dez membros, tais que fenila e naftila, cujos grupos são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de flúor, ciano, nitro, alquila inferior (isto é, alcarila), $OR_5, C(O)R_6, C(O)OR_7, C(O)NR_8R_9$ e
20 $NR_{10}R_{11}$.

O termo "alcarila" inclui grupos arila unidos ao anel porfirina através de um grupo alquila inferior.

Um segundo aspecto da invenção provê o uso de um composto da fórmula II na preparação de um medicamento para o extermínio ou a
25 atenuação do crescimento de microorganismos através de um método que não compreende expor o composto a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultra-som de terapia sonodinâmica.



em que M é um elemento metálico ou um elemento metalóide e X_1 , X_2 , X_3 e X_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 e Z são como acima definidos.

De modo preferido, no primeiro e segundo aspectos da invenção, o medicamento para o extermínio ou a atenuação do crescimento de microorganismos é um método que não compreende a exposição do composto a um estímulo que ative a atividade antimicrobiana.

Por “um estímulo que ative a atividade antimicrobiana” compreendemos um estímulo que aumente a capacidade do composto para exterminar ou atenuar o crescimento de agentes microbianos, tais que a irradiação com uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou uma fonte de ultra-som. Em outras palavras, o medicamento exibe atividade antimicrobiana inata, isto é, o medicamento (e especificamente o composto ativo nesta) é intrinsecamente ativo. Tal atividade pode ser determinada através de métodos bem conhecidos na arte; por exemplo, vide Exemplo B.

Portanto, o medicamento destina-se a exterminar ou atenuar o crescimento de microorganismos através de um método que não a terapia fotodinâmica ou sonodinâmica. No entanto, será apreciado que os métodos para exterminar ou atenuar o crescimento de microorganismos, em que o medicamento é exposto à luz ambiente normal (isto é, luz solar ou luz ambiente artificial) não estão excluídos.

De modo preferido, o medicamento é exposto à luz / radiação inferior a 10 mW/ cm², por exemplo inferior a 20 mW/ cm², inferior a 25

mW/cm², inferior a 30 mW/ cm² (isto é, inferior a 300 W/m²), inferior a 40 mW/cm², inferior a 50 mW/cm², inferior a 60 mW/ cm², inferior a 70 mW/cm², inferior a 80 mW/ cm², inferior a 90 m/ cm² ou inferior a 100 mW/ cm².

5 Será ainda apreciado por aqueles versados na arte que o medicamento pode ser destinado ao uso em um regime de tratamento, que explore tanto a sua atividade inata, como a sua atividade fotodinâmica e/ ou sonodinâmica. Por exemplo, o medicamento pode ser primeiramente usado na ausência de um estímulo de ativação, de tal modo que a sua atividade antimicrobiana inata seja explorada, e subseqüentemente exposto a um estímulo de ativação, de tal modo que a sua atividade fotodinâmica e/ ou sonodinâmica seja explorada.

10 O termo “elemento metálico” tem a intenção de incluir um elemento metálico divalente ou trivalente. De modo preferido, o elemento metálico é diamagnético. De modo mais preferido, o elemento metálico é selecionado a partir de Zn (II), Cu (II), La (III), Lu (III), Y (III), IN (III), Cd (II), Mg (II), Al (III), Ru, Ni (II), Mn (III), Fe (III) e Pd (II). De modo mais preferido, o elemento metálico é Ni (II), Mn (III), Fe (III) ou Pd (II).

20 O termo “metalóide” tem a intenção de incluir um elemento tendo propriedades físicas e químicas, tais que a capacidade para conduzir a eletricidade, que são intermediárias tanto daquelas de metais e não-metais. O termo “elemento metalóide” inclui átomos de silício (Si) e germânio (Ge), que são opcionalmente substituídos por um ou mais ligantes.

25 Será apreciado que os termos elemento metálico e elemento metalóide incluem um elemento metálico ou um elemento metalóide tendo um estado de oxidação positivo, todos os quais podem ser substituídos por um ou mais ligantes selecionados a partir de flúor, OH, OR₁₅, em que R₁₅ é alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, aralquila, arila ou alcarila como acima definido (em que arila e alcarila são monossustituídos).

Os compostos das fórmulas I e II compreendem pelo menos um grupo catiônico. Deste modo, os compostos da invenção podem portar uma carga positiva líquida, por exemplo uma carga de +1, +2, +3, +4, +5, +6, ou mais. Em uma modalidade preferida, os compostos portam uma carga líquida de menos do que +4, por exemplo +1, +2, ou +3. Em uma modalidade particularmente preferida, os compostos portam uma carga líquida de +2.

Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que os compostos das fórmulas I e II podem ser contrabalançados por contraânions. Contraânions exemplares incluem, mas não estão limitados a, halogenetos (por exemplo fluoreto, cloreto e brometo), sulfatos (por exemplo, sulfato de decila), nitratos, percloratos, sulfonatos (por exemplo, sulfonato de metano) e trifluoroacetato. Outros contraânions adequados serão bem conhecidos de pessoas versadas na arte. Deste modo, derivados farmacêuticamente, e/ou veterinariamente aceitáveis dos compostos das fórmulas I e II, tais que sais e solvatos, estão também incluídos dentro do escopo da invenção. Sais que podem ser mencionados incluem os sais de adição de ácido, por exemplo, sais formados com ácidos inorgânicos, tais que ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, com ácidos carboxílicos ou com ácidos organosulfônicos; sais de adição de base; sais metálicos formados com bases, por exemplo, os sais de sódio e de potássio.

Será ainda apreciado pelas pessoas habilitadas que os compostos da fórmula I podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e misturas das mesmas estão incluídas dentro do escopo da invenção.

Os compostos das fórmulas I e II podem também conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir isomerismo óptico e/ou diastereoisomerismo. Diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo cromatografia ou cristalização

fracionária. Os vários estereoisômeros podem ser isolados através da separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos usando técnicas de cristalização convencionais, por exemplo fracionária, ou HPLC. Em alternativa, os isômeros ópticos desejados podem ser produzidos através da reação dos materiais de partida opticamente ativos sob condições que eles não causem racemização ou epimerização, ou através de derivação, por exemplo com um ácido homoquiral, seguido pela separação dos ésteres diastereoméricos através de meios convencionais (por exemplo, HPLC, cromatografia com sílica). Todos os estereoisômeros estão incluídos dentro do escopo da invenção.

Em uma modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, Z é -CH.

Um aspecto de caracterização do primeiro e segundo aspectos da invenção é o de que pelo menos um dos grupos substituintes X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um grupo catiônico de amônio quaternário da fórmula $-L-R_1-N^+(R_2)(R_3)R_4$, como acima definido. De modo preferido, nenhum de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é anilínio ou um grupo catiônico piridínio.

Em uma modalidade preferida, R_1 é um grupo alquilenos inferior não-substituído, alquenileno inferior ou alquinileno inferior.

De modo vantajoso, R_1 é um grupo alquilenos inferior de cadeia reta da fórmula:



De modo preferido, "m" é um inteiro entre 1 e 20. De modo mais preferido, "m" é um inteiro entre 1 e 10, por exemplo entre 1 e 6, entre 1 e 5, entre 1 e 4, ou entre 1 e 3. Grupos alquilenos de cadeia reta preferidos, que R_1 pode representar, incluem os grupos da fórmula acima, em que m é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. De modo mais preferido, "m" é 2 ou 3.

Os três grupos substituintes remanescentes da porção de amônio quaternário, isto é R_2 , R_3 e R_4 , podem ser o mesmo ou diferentes e são

selecionados a partir de H, alquila inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior, cujos últimos três são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila inferior, OR_5 , $C(O)R_6$, $C(O)OR_7$, $C(O)NR_8R_9$, $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$.

5 Em uma modalidade preferida, R_2 , R_3 e R_4 são um grupo alquila inferior, alquenila inferior ou alquinila inferior.

De modo preferido, R_2 , R_3 e R_4 são grupos alquila inferiores não- substituídos.

10 De modo opcional, pelo menos um de R_2 , R_3 e R_4 é um grupo alquila, que é substituído por um grupo amina primário, secundário ou terciário ou um grupo amônio quaternário.

Em uma modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, R_1 é $-(CH_2)_3-$, R_2 e R_3 são CH_3 e R_4 é $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$.

15 Em uma modalidade alternativa do primeiro e segundo aspectos da invenção, R_1 é $-(CH_2)_3-$, e R_2 , R_3 e R_4 são cada qual CH_3 .

Em uma outra modalidade alternativa dos primeiro e segundo aspectos da invenção, R_1 é $-(CH_2)_3-$, e R_2 , R_3 e R_4 são cada qual CH_2H_5 .

20 De modo vantajoso, pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um grupo catiônico, como acima definido, e pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um átomo de hidrogênio.

De modo preferido, cada um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo catiônico, como acima definido.

25 De modo conveniente, os valores pK de quaisquer grupos amina primários, secundários ou terciários, se presentes nos compostos da invenção, é maior do que 8 de modo a assegurar que o grupo é protonado quando em um ambiente fisiológico.

O grupo catiônico amônio quaternário é opcionalmente unido ao anel porfirina através de uma porção de ligação, L.

Porções de ligação preferidas, L, incluem fenóxi, fenileno,

sulfonila, amido, aminossulfonila, sulfonilimino, fenilsulfonilamido, fenilaminossulfonila, uréia, uretano e porções de ligação carbamato.

Em uma modalidade preferida, o grupo catiônico amônio quaternário é unido ao anel porfirina por meio de uma ligação fenóxi.

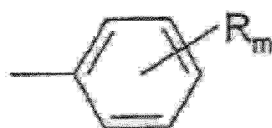
5 Deste modo, X_1 , X_2 , X_3 e X_4 podem ter a fórmula que se segue:



em que R é $R_1 - N^+ (R_2)(R_3)R_4$, como acima definido, e "n" é um inteiro entre 1 e 3.

Em uma modalidade preferida alternativa, o grupo catiônico amônio quaternário é unido ao anel porfirina a través de uma ligação fenileno.

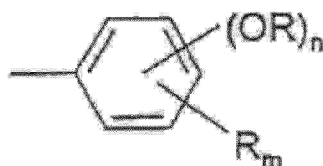
10 Deste modo, X_1 , X_2 , X_3 e/ ou X_4 podem ter a fórmula que se segue:



em que R é $R_1 - N^+ (R_2)(R_3)R_4$, como acima definido, e "m" é um inteiro entre 1 e 3.

15 De modo preferido, "m" é 2 e de modo mais preferido 1.

Em uma modalidade alternativa preferida, X_1 , X_2 , X_3 e/ ou X_4 podem ter a fórmula que se segue:



em que R é $R_1 - N^+ (R_2)(R_3)R_4$, como acima definido, e "n" e "m" são como acima definidos, e "n + m" está entre 1 e 3.

20 De modo vantajoso, L compreende um anel benzeno (por

exemplo, fenóxi, fenileno, fenilsulfonilamido ou fenilamino- sulfonila) monossustituído na posição para. Em alternativa, L pode ser monossustituído ou dissustituído em posições meta ou orto. L pode ser também para e orto substituído.

5 Em uma modalidade alternativa preferida, o grupo catiônico amônio quaternário é unido diretamente ao anel porfirina, isto é, L está ausente.

10 Em uma modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, o composto compreende dois grupos catiônicos, como acima definido, em lados opostos do anel porfirina, isto é nas posições do anel 5 e 15 ou nas posições do anel 10 e 20. Por exemplo, X_1 e X_3 podem ser um átomo de hidrogênio, uma porção lipofílica, um grupo fenila, um grupo alquila inferior, alcarila ou aralquila, e X_2 e X_4 podem ser grupos catiônicos, ou vice-versa. De modo preferido, X_1 e X_3 são ambos um átomo de
15 hidrogênio e X_2 e X_4 são ambos um grupo catiônico, ou vice- versa.

20 De modo alternativo, o composto pode compreender dois grupos catiônicos, como acima definido, em posições adjacentes do anel porfirina, isto é, nas posições do anel 5 e 10, ou nas posições do anel 10 e 15, ou nas posições do anel 15 e 20, ou nas posições do anel 20 e 5. Por exemplo, X_1 e X_2 podem ser hidrogênio e X_3 e X_4 podem ser grupos catiônicos, ou X_2 e X_3 podem ser hidrogênio e X_4 e X_1 podem ser grupos catiônicos, etc.

25 Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que as possibilidades estruturais isoméricas adicionais ocorrem quando Z representa nitrogênio. Tais possibilidades estão incluídas dentro do escopo da presente invenção.

 Em uma outra modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, o composto é substituído em um ou mais de seus anéis pirrol constituintes. Deste modo, Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 podem estar ausentes ou representam independentemente arila, alquila inferior, alquênila inferior ou

alquinila inferior, cujos últimos três são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila inferior, alquilenos inferior (opcionalmente interrompido por oxigênio), arila, OR_5 , $C(O)R_6$, $C(O)OR_7$, $C(O)NR_8R_9$, $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$. Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 podem compreender grupos cíclicos, que podem ser saturados ou aromáticos. Por exemplo, um ou mais dos anéis pirrol podem ser substituídos para formar um grupo iso-indol, isto é, Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 , junto com o anel pirrol ao qual eles estão ligados, podem ser cíclicos.

Em uma modalidade alternativa do primeiro e segundo aspectos da invenção, Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 estão ausentes. Deste modo, o anel porfirina é preferivelmente substituído em apenas uma ou mais das posições 5, 10, 15 ou 20.

Em uma outra modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é, ou compreende, uma porção lipofílica.

Por porção lipofílica, incluímos porções tendo um coeficiente de divisão entre 1-n-octanol e água expresso como o $\log P$ de mais do que 1,0 em pH fisiológico e a 25°C.

De modo conveniente, a porção lipofílica é um grupo alquila de cadeia reta, saturada da fórmula $-(CH_2)_pCH_3$, ou um grupo alquilenos equivalente da fórmula $-(CH_2)_p-$, em que "p" é um inteiro entre 1 e 22, por exemplo entre 1 e 18. De modo preferido, "p" está entre 1 e 18, de modo mais preferido entre 2 e 16, entre 4 e 16, entre 6 e 18, entre 8 e 16, ou entre 4 e 12. De modo mais preferido, "p" está entre 10 e 12.

Será apreciado que X_1 , X_2 , X_3 e/ou X_4 podem ser um grupo catiônico, como acima definido, que também compreende uma porção lipofílica.

Em uma modalidade preferida alternativa do primeiro e segundo aspectos da invenção, nenhum de X_1 , X_2 , X_3 e/ou X_4 é uma porção

lipofílica.

De modo vantajoso, os compostos usados no primeiro e segundo aspectos da invenção são solúveis em água. De modo preferido, os compostos podem ser dissolvidos em água em uma concentração de pelo menos 5 µg/l, por exemplo de pelo menos 10 µg/l, 15 µg/l, ou 20 µg/l. De modo mais preferido, os compostos podem ser dissolvidos em água em uma concentração de pelo menos 100 µg/l, por exemplo de 200 µg/l, 300 µg/l, 400 µg/l, 500 µg/l, 1 mg/ ml, 5 mg/ ml, 10 mg/ ml, 20 mg/ ml, 50 mg/ ml, ou 100 mg/ ml.

De modo conveniente, os compostos usados no primeiro e segundo aspectos da invenção exibem toxicidade seletiva para agentes microbianos. Por “seletiva” compreendemos que o composto é, de modo preferencial, tóxico para um ou mais microorganismos (tais que bactérias, micoplasmas, leveduras, fungos e/ ou vírus) comparados a células hospedeiras de mamíferos, por exemplo seres humanos. De modo preferido, a toxicidade do composto para um organismo alvo é de pelo menos duas vezes maior do que a toxicidade daquele composto para células de mamífero, de modo mais preferido de pelo menos três vezes, pelo menos quatro vezes, pelo menos cinco vezes, pelo menos seis vezes, pelo menos oito vezes, pelo menos dez vezes, pelo menos quinze vezes, ou pelo menos vinte vezes. De modo mais preferido, o composto da invenção é substancialmente não- tóxico para células de mamíferos.

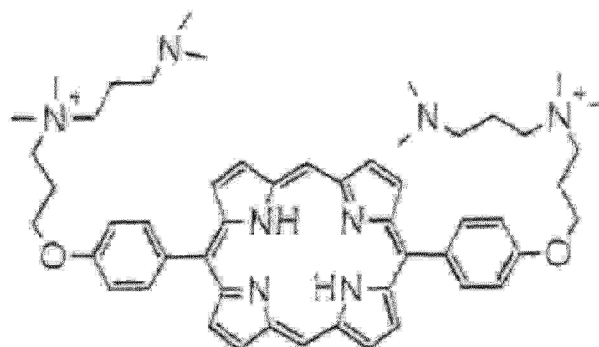
Deste modo, quando os compostos são usados para tratar infecções bacterianas, por exemplo, os regimes de dosagem podem ser selecionados, de tal modo que as células bacterianas sejam destruídas com dano mínimo para o tecido hospedeiro saudável. Deste modo, os compostos para o uso no primeiro e segundo aspectos da invenção exibem, de modo preferido, uma “janela terapêutica”.

Em uma modalidade preferida, o composto é tóxico para o

microorganismo alvo (por exemplo, células bacterianas) em baixas doses. De modo preferido, o composto é tóxico para o microorganismo alvo em uma concentração de menos do que 10 μM , por exemplo de menos do que 1 μM , inferior a 0,1 μM , inferior a 0,01 μM , menor do que 0,005 μM , ou menor do que 0,001 μM (vide Exemplo B).

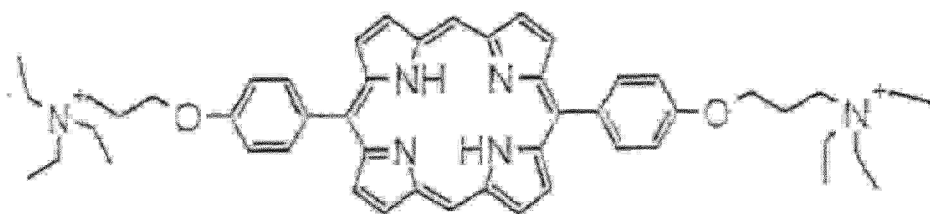
Compostos preferidos para o uso no primeiro e segundo aspectos da invenção incluem os seguintes:

(a) Dicloreto de 5,15-bis-(4-{3-[(3-dimetilamino-propil)-dimetil-amônio]-propilóxi}-fenil) – porfirina (“Composto 8”).



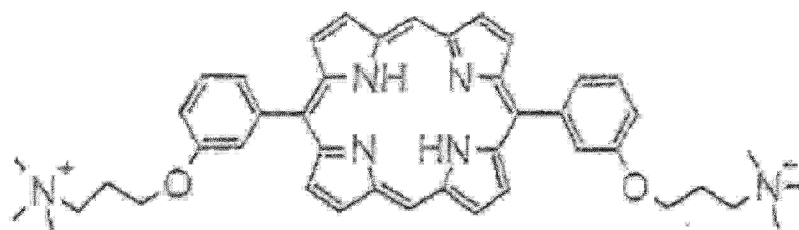
De modo preferido, este composto é provido como um sal de tetracloreto ou dicloreto.

(b) Dicloreto de 5, 15-bis-[4- (3-trietilamônio- propilóxi) fenil]-porfirina (“Composto 9”);



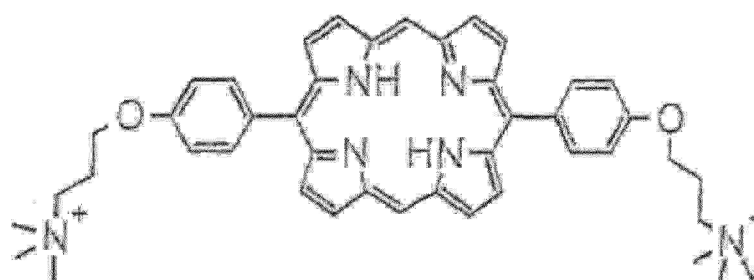
De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

(c) Dicloreto de 5, 15-bis[3- (3-trimetilamônio-propilóxi)-fevil] –porfirina (“Composto 12”);



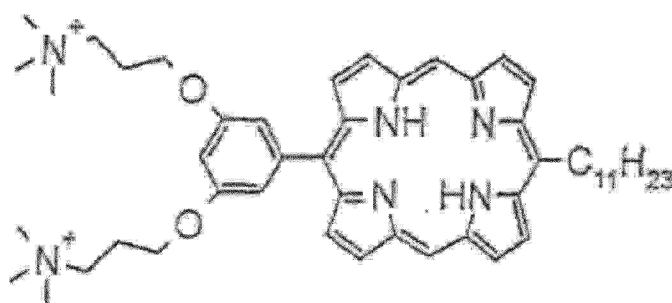
De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

(d) Dicloreto de 5, 15-bis-[4-(3-trimetilamônio- propilóxi)- fenil]- porfirina ("Composto 10");



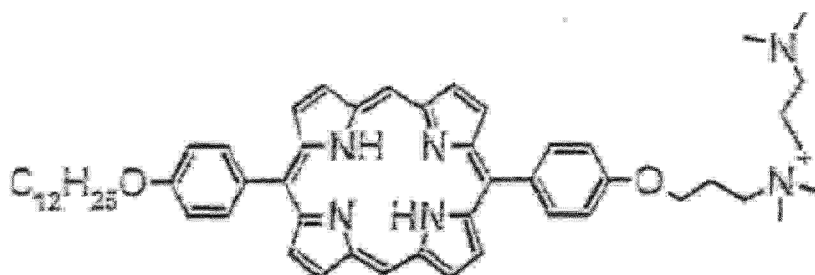
De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

(e) Dicloreto de 5-[3,5-bis(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]- 15- undecil- porfirina ("Composto 6");



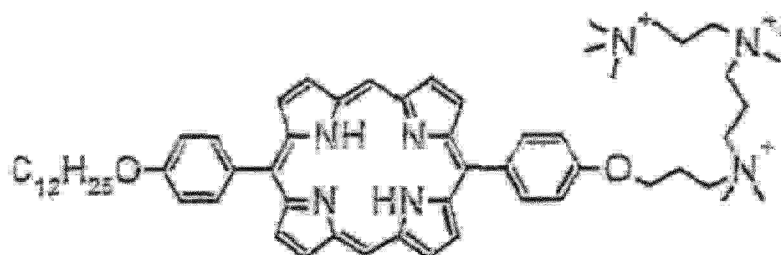
De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

(f) Cloreto de 5-{4-[3-dimetil-(3-dimetilaminopropil)-amônio-propilóxifenil]-15-(4-dodecilóxi- fenil)-porfirina ("Composto 23");



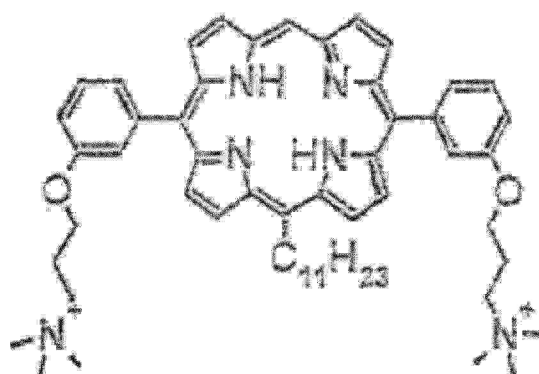
De modo preferido, este composto é provido como um sal de cloreto ou dicloreto.

(g) Tricloreto de 3- [(3- [(3- (4- [15-(4-dodecilóxi-fenil)-porfirin-5-il]-fenóxi)-propil)-dimetil-amônio]-propil)-dimetil-amônio]-propil]-trimetil- amônio ("Composto 25");



De modo preferido, este composto é provido como um sal de tricloreto.

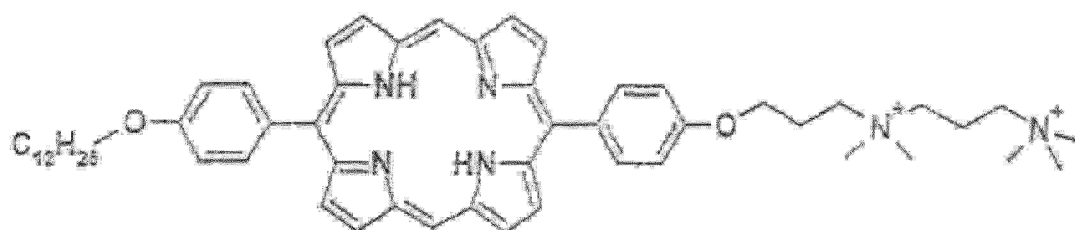
(h) Dicloreto de 5,15-bis [3-(3-trimetilamônio- propilóxi)-fenil]-10- undecil- porfirina ("Composto 28");



De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

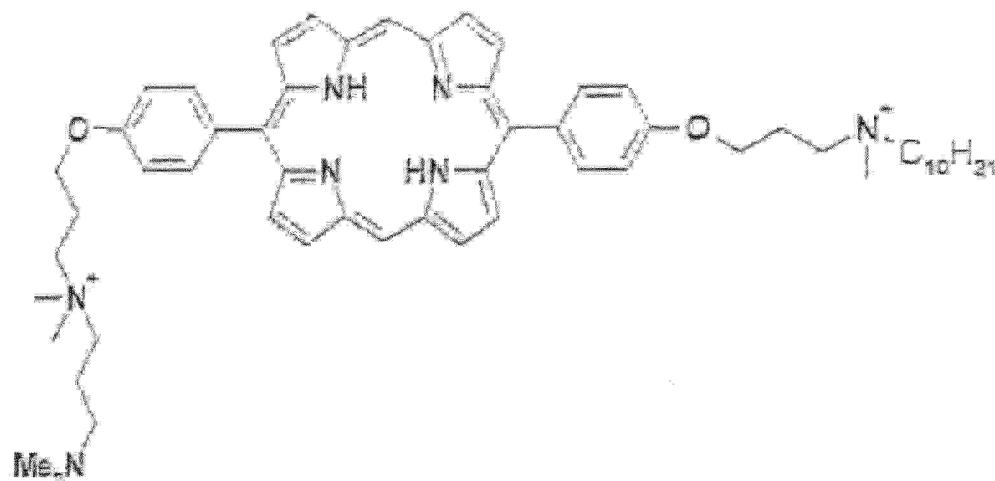
(i) Dicloreto de 5-{4-[3-dimetil- (3-trimetilamônio- propil)-amônio-propilóxi]-fenil}-15- (4-dodecilóxi- fenil)-porfirina("Composto 31");

e



De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

(j) Dicloreto de 5-[4- (3- dimetildecil-amoniopropilóxi)-fenil]-15-{4- [3-dimetil-(3-dimetilaminopropil)- amôniopropilóxi]-fenil}-porfirina ("Composto 32");



De modo preferido, este composto é provido como um sal de dicloreto.

Será apreciado que os compostos acima podem estar alternativamente em uma forma metalatada, isto é, ele podem compreender um elemento metálico quelatado ou um elemento metalóide dentro do anel porfirina.

O medicamento, como preparado de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção pode ser formulado em várias concentrações, dependendo da eficácia / toxicidade do composto sendo usado e da indicação para a qual ele está sendo usado. De modo preferido, o medicamento compreende o composto em uma concentração de entre 0,1 μM e 1 mM, mais preferivelmente entre 1 μM e 100 μM , de modo mais preferido entre 1 μM e

100 μM , entre 5 μM e 50 μM , entre 10 μM e 50 μM , entre 20 μM e 40 μM e de modo mais preferido de cerca de 30 μM . Para aplicações *in vitro*, as formulações podem compreender uma concentração mais baixa de um composto, por exemplo entre 0,0025 μM e 1 μM .

5 Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que o composto usado no primeiro e segundo aspectos da invenção será administrado, de modo geral, em mistura com um excipiente, diluente ou veículo farmacêutico adequado, selecionado com relação à via de administração intencionada e à prática farmacêutica convencional (por exemplo, vide Remington: The
10 Science and Practice of Pharmacy, 19ª edição, 1995, Ed. Alfonso Gennaro, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA). Vias adequadas de administração são aquelas abaixo discutidas, e incluem a distribuição tópica, intravenosa, oral, pulmonar, nasal, aural, ocular, através da bexiga e do sistema nervoso central.

15 Por exemplo, para a aplicação tópica, por exemplo na pele ou em um sítio de ferida, os compostos podem ser administrados sob a forma de uma loção, solução, creme, gel, ungüento ou pó para o polvilhamento (por exemplo, vide Remington, supra, páginas 1586 a 1597). Deste modo, os compostos podem ser formulados como um ungüento adequado, contendo o
20 composto ativo suspenso ou dissolvido no mesmo, por exemplo uma mistura com um ou mais dos seguintes: óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, composto de polioxietileno polioxipropileno, cera de emulsificação e água. Em alternativa, eles podem ser formulados como uma loção ou creme adequado, suspensos ou dissolvidos em, por exemplo, uma
25 mistura de um ou mais dos seguintes: óleo mineral, monoestearato de sorbitano, um polietileno glicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, sulfato de e-laurila, um álcool (por exemplo etanol, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico) e água.

Em uma modalidade preferida, o medicamento (por exemplo

loção, solução, creme, gel ou unguento) é à base de água.

Formulações adequadas para a administração tópica na boca incluem ainda pastilhas, que compreendem o ingrediente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tal que gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e lavagens bucais, que compreendem o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

O medicamento, como preparado de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção, pode ser também administrado por via intranasal, ou através de inalação, e ser convenientemente distribuído sob a forma de um inalador em pó seco ou uma apresentação de pulverização em aerossol, a partir de um recipiente pressurizado, bomba, pulverizador ou nebulizador com o uso de um propelente adequado, por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, um hidrofluoroalcano, tal que 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134 A³ ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA³), dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada pelo provimento de uma válvula para distribuir uma quantidade dosada. O recipiente pressurizado, bomba, pulverizador ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo, por exemplo através do uso de uma mistura de etanol e propelente como o solvente, que pode, em adição, conter um lubrificante, por exemplo trioleato de sorbitano. Cápsulas e cartuchos (produzidos, por exemplo, de gelatina) para o uso em um inalador ou insuflador, podem ser formulados de modo a conter uma mistura em pó de um composto da invenção e uma base em pó adequada, tal que lactose ou amido.

O aerossol ou as formulações em pó seco são preferivelmente dispostos de tal modo que cada dose medida ou "borrifo" contenha pelo menos 1 mg de um composto para o fornecimento ao paciente. Será apreciado

que a dose total com um aerossol irá variar de paciente para paciente e de indicação a indicação, e pode ser administrado em uma dose única ou, mais usualmente, em doses divididas ao longo do dia.

Em alternativa, outras vias de administração convencionais, conhecidas na arte, podem ser também empregadas; por exemplo, o medicamento, conforme preparado de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção pode ser fornecido por via oral, bucal ou sublingual, sob a forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluções ou suspensões, que podem conter agentes aromatizantes ou colorantes, para aplicação de liberação mediata, retardada ou controlada. O medicamento pode ser também administrado por via intra-ocular (vide abaixo), por via intraaural ou por injeção intravenosa.

O medicamento pode ser também administrado por via parenteral, por exemplo intravenosa, intraarterial, intraperitonal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracranial, intramuscular ou subcutânea (incluindo através de um conjunto de agulhas finas ou usando tecnologia Powderject® sem agulha), ou ele pode ser administrado através de técnicas de infusão. Eles são melhor usados sob a forma de uma solução aquosa estéril, que pode conter outras substâncias, por exemplo sais suficientes ou glicose, para produzir a solução isotônica com o sangue. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas (de modo preferido em um pH de a partir de 3 a 9), se necessário. A preparação de formulações parenterais adequadas sob condições estéreis é prontamente efetuada através de técnicas farmacêuticas convencionais, bem conhecidas daqueles versados na arte.

Formulações adequadas para a administração parenteral incluem soluções para injeção estéreis aquosas e não- aquosas, que contêm antioxidantes, tampões, agentes bacteriostáticos e solutos, que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor intencionado; e suspensões estéreis aquosas e não – aquosas, que podem incluir agentes de suspensão e

agentes de espessamento. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de várias doses, por exemplo ampolas e frascos vedados, e podem ser armazenadas em uma condição secada por congelamento (liofilizada), requerendo apenas a adição do veículo estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões para a injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito.

O medicamento pode ser também administrado através de via ocular, em particular para o tratamento de doenças dos olhos. Para o uso oftálmico, os compostos podem ser formulados como suspensões micronizadas em solução salina estéril, com pH ajustado, isotônica ou de modo preferido, como soluções em solução salina estéril, com pH ajustado, isotônicas, opcionalmente em combinação com um conservante, tal que cloreto de benzilalcônio. Em alternativa, elas podem ser formuladas em um unguento, tal que petrolato.

Para o uso veterinário, é administrado um composto como uma formulação adequadamente aceitável de acordo com a prática veterinária normal e o cirurgião veterinário irá determinar o regime de dosagem e a via de administração que serão mais apropriados para um animal particular.

Em uma modalidade preferida do primeiro e segundo aspectos da invenção, o medicamento destina-se à administração oral ou parenteral. Deste modo, os medicamentos destinam-se preferivelmente ao tratamento de infecções microbianas sistêmicas.

Os medicamentos podem ser armazenados em qualquer recipiente ou vaso conhecido na arte. Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que o recipiente ou vaso deve, de modo preferido, ser vedado ao ar e/ou esterilizado. De modo vantajoso, o recipiente ou vaso é produzido a partir de um material plástico, tal que polietileno.

Será apreciado que os medicamentos são preparados de acordo

com o primeiro ou segundo aspectos da invenção podem ser usados para o extermínio de uma quantidade de tipos de microorganismos, incluindo bactérias, micoplasmas, leveduras, fungos e/ ou vírus. Será ainda apreciado que os medicamentos podem ser usados para prevenir e/ ou tratar infecção com tais microorganismos, isto é os medicamentos são adequados para o tratamento profilático e/ ou terapêutico. Por exemplo, o medicamento pode ser usado para prevenir ou reduzir o espalhamento ou a transferência de patógenos para outros indivíduos, por exemplo pacientes, pessoas envolvidas com o cuidado da saúde, etc.

- 10 De modo preferido, os medicamentos preparados de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção destinam-se ao uso no tratamento curativo e/ ou profilático de infecções bacterianas, tais que cocos Gram positivos (por exemplo, *Streptococcus*), cocos Gram negativos (por exemplo, *Neisseria*), bacilos Gram positivos (por exemplo, a espécie
- 15 *Corynebacterium*), bacilos Gram Negativos (por exemplo *Escherichia coli*), bacilos de rápida acidez (por exemplo, um *Mycobacterium* típico) e incluindo infecções que causam abscessos, cistos, infecção sangüínea (bacteremia), infecções dermatológicas, infecções de feridas, artrite, infecções do trato urinário, pancreatite, doença inflamatória pélvica, peritonite, prostatite,
- 20 infecções da vagina, cavidade oral (incluindo infecções dentárias), olho e / ou ouvido, úlceras e outras infecções localizadas; infecções de actinomicetos; infecções fúngicas, tais que *Candida albicans*, *Aspergillus* e *Blastomyces*; infecções virais, tais que HIV, encefalite, gastroenterite, febre hemorrágica, hantavírus, hepatite viral, vírus da herpes (por exemplo, citomegalovírus,
- 25 Epstein- Barr, vírus da herpes de símeos, herpes simplex e varicela- zoster); infecções protozoárias, tais que amebíase, babesiose, coccidiose, criptoesporidiose, giardase, Leishmaníase, Tricomoniase, toxoplasmose e malária; infecções helmínticas, tais que as causadas por nematodos, cestodos e trematodos, por exemplo ascariase, ancilostomiase, filariase linfática,

oncocercíase, esquistosomiase e toxocaríase; doenças de príon; e doenças inflamatórias, tais que reumatismo do tecido mole, osteoartrite, artrite reumatóide e espondiloartropatias.

De modo mais preferido, os medicamentos destinam-se ao uso no tratamento curativo e/ ou profilático de infecções por bactérias Gram positivas e/ ou bactérias Gram negativas. De modo mais preferido, os compostos da invenção destinam-se ao uso no tratamento curativo e/ ou profilático de infecções por bactérias Gram positivas.

Os medicamentos são usados, de modo preferido, para exterminar microorganismos, por exemplo bactérias, micoplasmas, leveduras, fungos e vírus. Os medicamentos são, em particular, adequados para exterminar bactérias que desenvolveram resistência a tratamentos de antibiótico convencionais, tais que *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

Será apreciado pelas pessoas versadas na arte que os medicamentos são adequados para tratar todas as infecções microbianas, independentemente de se o sítio de infecção é facilmente acessível ou não. Portanto, tais medicamentos podem encontrar utilidade para tratar infecções que não são capazes de ser tratadas através de agentes de terapia fotodinâmica convencionais. De modo preferido, a infecção microbiana ocorre em uma superfície inacessível à luz ou em uma área inacessível à luz.

As dosagens do composto nos medicamentos, conforme preparadas de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção, irão depender de vários fatores, incluindo o composto particular usado, a formulação, a via de administração, e a indicação para a qual o composto é usado. De modo típico, no entanto, as dosagens estarão na faixa de 0,01 a 20 mg do composto por quilograma de peso corpóreo, de modo preferido de 0,1 a 15 mg/ kg, por exemplo de 1 a 10 mg/ kg de peso corpóreo.

Em uma modalidade preferida, os medicamentos, conforme

preparados de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção, são usados em combinação com agentes antimicrobianos convencionais. Por exemplo, os compostos podem ser usados em combinação com um ou mais dos seguintes antibióticos convencionais: agentes antibacterianos, por exemplo penicilinas e cefalosporinas naturais e sintéticas, sulfonamidas, eritromicina, canomicina, tetraciclina, cloramfenicol, rifampicina e incluindo gentamicina, ampicilina, benzipenicilina, benetamina penicilina, benzatina penicilina, feneticilina, fenóxi-metil penicilina, procaína penicilina, cloxacilina, flucloxacilina, meticilina sódica, amoxicilina, hidrocloreto de becampicilina, ciclacilina, mezlocilina, pivampicilina, hidrocloreto de talampicilina, carfecilina sódica, piperacilina, ticarcilina, mecilinam, pirmecilinam, cefaclor, cefadroxil, cefotaxima, cefoxitina, cefsulodina sódica, ceftazidima, ceftizoxima, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefradina, latamoxef dissódico, aztreonam, hidrocloreto de clortetraciclina, clomociclina sódica, hidrocloreto de demeclocidina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, amicacina, sulfato de framiketina, sulfato de neomicina, netilmicina, tobramicina, colistina, fusidato sódico, sulfato de polimixina B, espectinomicina, vancomicina, sulfaloxato cálcico, sulfametopirazina, sulfadiazina, sulfamidina, sulfaguanidina, sulfauréia, capreomicina, metronidazol, tinidazol, cinoxacina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, hexamina, estreptomicina, carbenicilina, colistimetato, polimixina B, furazolidona, ácido nalixídico, trimetoprim-sulfametooxazol, clindamicina, lincomicina, cicloserina, isoniazida, etambutol, etionamida, pirazinamida e os similares; agentes antifúngicos, por exemplo miconazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina, flucitosina, griseofulvina, natamicina, nistatina, e os similares; e agentes antivirais, tais que aciclovir, AZT, ddI, hidrocloreto de admantina, inosina pranobez, vidarabina, e os similares.

Em uma outra modalidade preferida, os medicamentos

compreendem e/ ou são coadministrados com um agente de aumento da penetração, tais que poli-(etilenoimina), ou agentes antibióticos que exibem tal capacidade de aumento de penetração (por exemplo, polimixina ou colistirina).

5 Os medicamentos, conforme preparados de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção, são em particular adequados para o uso no tratamento curativo ou profilático de uma ou mais das seguintes indicações:

Impetigo:

10 O impetigo é uma infecção altamente comunicável. Ele é a infecção mais comum em crianças.

O impetigo possui duas formas clássicas bolhosas e não-bolhosas. O impetigo não- bolhoso, também denominado impetigo contagiosa responde por aproximadamente 70% dos casos. As lesões se resolvem normalmente em 2 a 3 semanas sem tratamento. O impetigo pode também complicar outras doenças da pele, tais que sarna, varicela, dermatite atópica, e mal de Darier.

(a) Impetigo não-bolhoso:

Tipo de bactérias:

20 A não-bolhosa é uma infecção causada principalmente pelos estreptococos beta- hemolíticos do Grupo A (*Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus*, ou uma combinação destes dois organismos (vide mal de Anfreu da pele: clínica dermatológica 9^a ed. (2000), editado por Odom RB editor Saunders, págs. 312- 4). Os estreptococos do Não- Grupo A (Grupo 25 B, C e G) podem ser responsáveis por raros casos de impetigo, e os estreptococos do Grupo B estão associados com o impetigo no recém nascido.

Tipos de feridas

A não- bolhosa é uma infecção superficial, intraepidérmica, unilocular, vesiculopustular.

As lesões do impetigo não-bolhoso são iniciadas comumente sobre a pele da face ou extremidades, seguindo-se a uma trauma. Como uma regra, a pele intacta é resistente à impetiginação.

A apresentação clínica do impetigo evolve de um modo ordeiro, a partir de uma pequena vesícula ou pústula, que progride para uma placa de crosta cor de mel. As lesões apresente, de modo usual, menos do que 3 cm de diâmetro. As lesões tendem a secar, deixando finas crostas sem cicatrização. As lesões são, de modo usual, minimamente sintomáticas. Raramente, podem estar presente eritema associado com dor branda, ou leve prurido. A infecção é espalhada para as áreas contíguas e distais através da inoculação de outras feridas a partir arranhões.

Sítios de bactérias

O impetigo não- bolhoso é uma infecção estreptocócica ou estafilocócica superficial, que é localizada na camada da pele da subcórnea (justo acima do stratum corneum), vide Figura 1. De modo mais particular, a infecção no impetigo é confinada histopatologicamente a queratinócitos epidérmicos superiores, altamente diferenciados. Uma vez que as bactérias invadem uma ruptura na pele, elas começam a se multiplicar.

A histopatologia é aquela de uma inflamação extremamente superficial em torno da porção superior em forma de funil dos folículos pilossebáceos. É formada uma vesicopústula subcorneal, contendo alguns cocos espalhados, junto com os resíduos de leucócitos polimorfonucleares e células epidérmicas. Na derme, existe uma reação inflamatória branda – dilatação vascular, edema, e infiltração de leucócitos polimorfonucleares (mal de Andrew da pele, supra, págs. 312- 4).

(b) Impetigo bolhoso

Tipos de bactérias

O impetigo bolhoso é causado primariamente por cepas de *Staphylococcus aureus*, que produzem toxinas esfoliativas (Sadick et al.,

1997, *Dermatologic Clinics* 15 (2): 341- 9).

Tipos de feridas

O impetigo bolhoso é histologicamente caracterizado pela clivagem da subcórnea e infiltração, os leucócitos polimorfonucleares migrando através da epiderme e sendo acumulados entre camadas de pelo do stratum corneum e granular. Bolhas frágeis superficiais pequenas ou grandes estão presentes no tronco e extremidades.

Bolhas flácidas e erosões úmidas, com eritema circundante são características destas infecções da subcórnea. Com freqüência, apenas os remanescentes das bolhas rompidas são observados no momento da apresentação. A separação da epiderme é devida a uma exotoxina produzida por *Staphylococcus aureus*.

Sítios de bactérias

O impetigo bolhoso é uma infecção estafilocócica superficial, que ocorre no e justo acima do stratum corneum (vide figura 1). O impetigo bolhoso é considerado como devido a uma toxina exfoliativa, produzida por algum *Staphylococcus aureus*, ligado às células do stratum corneum.

Dermatite Atópica (AD)

A dermatite atópica, também denominado eczema atópico, é uma inflamação crônica da pele, que resulta em uma erupção bolhosa com coceira, em especial nas dobras, isto é, atrás dos joelhos, na frente dos cotovelos, pulsos, pescoço, sobrancelhas. A infecção de erupção bolhosa é comum, e causa ainda mais inflamação e coceira.

O eczema se manifesta, de modo típico, naqueles com idade de 1-6 meses. De modo aproximado, 60% dos pacientes apresentam a sua primeira erupção com cerca de 1 ano e 90% com 5 anos. O início da dermatite atópica na adolescência ou posteriormente não é comum e deveria sugerir a consideração de um outro diagnóstico. As manifestações da doença variam com a idade.

Tipos de bactérias

As bactérias e os seus superantígenos contribuem para a patogênese de AD.

Staphylococcus aureus coloniza a pele de 90% de pacientes AD (lesões eczematosas crônicas) e apenas 5% de pacientes não- atópicos. A densidade de colonização de *Staphylococcus aureus* pode alcançar até 10^7 unidades formadoras de colônia cm^{-2} sem sinais clínicos de infecção em pacientes com AD. Em adição, a pele não- lesional aparentemente normal de pacientes atópicos contém números aumentados de *Staphylococcus aureus*.

A razão para o crescimento excessivo de *Staphylococcus aureus* em dermatite atópica, embora muito menos severamente ou nenhum em doenças, tais que a psoríase, não é conhecido. A proteína A produz uma resposta muito menos vigorosa em atópicos do que em indivíduos normais ou psoriáticos, mas isto pode ser antes um resultado, do que uma causa da colonização. Muito recentemente, a atenção voltou-se para os lipídeos da pele e existe alguma evidência de que os ácidos graxos, que podem controlar a colonização estafilocócica são deficientes em atópicos.

Os superantígenos são um grupo único de proteínas produzidas pelas bactérias e vírus que desviam certos elementos da sequência imune mediada por antígeno, convencional. Embora os antígenos convencionais ativem aproximadamente de 0,01% a 0,1% das células T do corpo, um superantígeno possui a capacidade de estimular de 5% a 30% da população da célula T. *S. aureus* pode exacerbar ou manter a inflamação da pele em AD através da secreção de um grupo de exotoxinas, que agem como superantígenos. Os pacientes AD possuem uma barreira da pele alterada secundária a uma insuficiência de ceramidas no interior do stratum corneum. Foi proposto que a penetração da pele por estas exotoxinas podem causar a ativação das células T, macrófagos, LCs, e células tronco, deste modo conduzindo à liberação de citocinas e de mediadores da célula tronco.

Pode ser concebido que estes eventos podem prover a base para a inflamação em AD crônico. Permanece a especulação de se a colonização de *S. aureus* e a secreção do superantígeno local é um fenômeno primário ou secundário em AD (Andrews' diseases of skin, Chap. 5, Atopic Dermatitis, Eczema and non-infectious immunodeficiency disorders, p. 69-76).

Infecções cutâneas virais, fúngicas e bacterianas ocorrem mais comumente em pacientes AD. Infecções virais são consistentes com um defeito da célula T e incluem herpes simplex (local ou generalizada, isto é eczema herpético), *molluscum contagiosum*, e papiloma vírus humano. Infecções fúngicas superficiais com *Trichophyton rubrum* e *Pityrosporum ovale* também ocorrem com freqüência. Infecções bacterianas, em especial aquelas com *S. aureus*, são extremamente comuns. A superinfecção resulta em crosta colorida cor de mel, vazamento ceroso extensivo ou foliculite.

Tipos de feridas

Lesões agudas aparecem como bolhas eritematosas, vesículas e erosões; a doença crônica consiste de bolhas fibrosas e pele liquenificada, espessada.

Uma descoberta de números crescentes de estafilococos patogênicos está freqüentemente associada com a purgação, formação de crista, foliculite e adenopatia. A infecção estafilocócica secundária é freqüente e o edema local e a adenopatia regional ocorrem usualmente durante a dermatite atópica. O impetigo pode ser um tipo de infecção secundária de dermatite atópica.

A histologia da dermatite atópica está na faixa de dermatite espongiótica aguda para *lichen simplex chronicus*, dependendo da morfologia da lesão da pele sendo submetida à biópsia.

Sítios de bactérias

Paredes celulares de *Staphylococcus aureus* exibem

receptores, os assim denominados adesinas, para fibronectina e fibrinogênio epidérmico e dérmico. Foi demonstrado que a ligação de *Staphylococcus aureus* foi mediada por fibrinogênio e fibronectina em pacientes AD. Como a pele do paciente AD carece de um stratum corneum intato, a fibronectina dérmica pode ser descoberta e aumentar a aderência de *Staphylococcus aureus*. Estruturas fibrilares e amorfas foram traçadas entre células e *Staphylococcus aureus* e corneócitos e podem resultar em um biofilme bacteriano. Foi observado que o *Staphylococcus aureus* penetra nos espaços intracelulares, sugerindo que os lipídeos da superfície da pele são deterioradas em pacientes AD (vide Breuer K. et al., 2002, *British Journal of Dermatology*, 1147: 55-61).

Úlceras

Úlceras da pele, tais que úlceras de pés diabéticos, úlceras de pressão, e úlceras venosas crônicas, são feridas abertas ou lesões da pele caracterizadas pelo descarte de tecido e algumas vezes acompanhado pela formação de pus. Úlceras da pele podem apresentar diferentes causas, e afetar diferentes populações, mas elas tendem todas a curar muito lentamente, se for o caso, e são bastante difíceis e caras de serem tratadas.

Tipos de bactérias

Úlceras de pressão superficial não estão associadas com problemas de infecção maiores. Microorganismos anaeróbicos em baixos níveis irão contaminar as úlceras de pressão, mas não irão impedir a cura no tempo. No entanto, úlceras de pressão de espessura plena profundas pode ser secundariamente infectadas, e pode ocorrer osteomielite. Aquelas úlceras de pressão com tecido necrótico contêm altos níveis de microorganismos aeróbicos e anaeróbicos, quando comparadas a úlceras não- necróticas; o odor podre está usualmente presente quando anaeróbicos invadem os tecidos. Deste modo, uma estratégia de tratamento é a de limpar o tecido necrótico da ferida, produzindo um decréscimo na presença de anaeróbicos.

As infecções de úlceras de pressão são, de modo típico, polimicrobianas e podem conter *Streptococcus pyogenes*, enterococos, estreptococos anaeróbicos, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* e *Staphylococcus aureus*.

5 *Tipos de feridas*

Úlcera de pressão de estágio I: Eritema não branqueável de pele intacta, considerado como sendo uma lesão heráldica de ulceração da pele.

10 Úlcera de pressão de Estágio II: Perda da pele de espessura parcial envolvendo a epiderme e/ ou a derme. A úlcera é superficial e é apresentada clinicamente como uma abrasão, bolha, ou cratera vazia. Devido ao fato de que epiderme pode ser interrompida por uma abrasão, bolha ou cratera oca, a úlcera deve ser avaliada quanto a sinais de infecções secundárias.

15 Estágio III: Perda da pele de espessura plena envolvendo dano ou necrose do tecido subcutâneo, que pode se estender para baixo até a, mas não através de fáscias subjacentes. A úlcera é apresentada clinicamente como uma cratera profunda, com ou sem indeterminação do tecido adjacente.

20 Estágio IV: Perda da pele de espessura plena com destruição extensiva, necrose de tecido, ou dano a estruturas musculares, ósseas ou de suporte, tais que os tendões ou cápsulas de união.

Sítios de bactérias

25 Existem três estados microbiológicos que são possíveis em uma ferida: contaminação, colonização e infecção. A contaminação é caracterizada pela simples presença de microorganismos na ferida, mas sem proliferação. É geralmente aceito que todas as feridas, independentemente da etiologia, são contaminadas. A colonização é caracterizada como a presença e a proliferação de microorganismos na ferida, mas sem a reação de hospedeiro. A colonização é uma condição comum em feridas crônicas, tais que úlceras

venosas e úlceras de pressão e não retarda, necessariamente, o processo de cura. Quando as bactérias invadem os tecidos saudáveis e continuam a se proliferar até a extensão em que a sua presença de subprodutos produza e supere a resposta imune hospedeira, o estado microbiano é conhecido como infecção. Os sinais e sintomas clássicos de infecção incluem a vermelhidão local, a dor e a intumescência, febre e alterações na quantidade e caráter de exudatos da ferida.

Infecções pulmonares

Os medicamentos da invenção são também adequados para o tratamento de um paciente tendo uma doença infecciosa do pulmão. A infecção pulmonar pode ocorrer com uma variedade de gêneros e espécies bacterianas, que incluem *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose), *Pseudomonas* (causa primária de morte de pacientes com fibrose cística), *Streptococcus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Toxoplasma*, etc. A infecção pulmonar pode também ocorrer com uma variedade de cepas de vírus e patógenos oportunistas (fungos, parasitas). Como os patógenos do pulmão estão cada vez mais resistentes a terapias com antibióticos, a terapia fotodinâmica oferece um método alternativo para a eliminação destes organismos danosos.

Os medicamentos da invenção podem ser administrados ao pulmão em uma variedade de modos. Por exemplo, o composto pode ser administrado através do trato respiratório (isto é, por via intratraqueal, intrabronquial, ou intraalveolar) ou através da parede do corpo do peito.

Outras indicações

Os medicamentos da invenção são também adequados para o tratamento curativo ou profilático dos seguintes:

Infecções sistêmicas, bacteremia (infecção sangüínea), periodontite e outras infecções dentárias, tratamento de queda de dentes e contra placa, infecções do trato urinário, infecções vaginais, tratamento de

todas as doenças de microorganismos, incluindo prions, infecções virais, infecções de levedura, infecções de garganta, úlceras estomacais (causadas por *Helicobacter Pylori*), infecções de sítios queimados e de enxertos de pele, otite (infecção de ouvido), conjuntivite bacteriana e outras infecções oculares, ossos infectados, expostos durante procedimentos cirúrgicos e ataques de bioterrorismo.

Aplicações veterinárias adequadas incluem o tratamento curativo e/ ou profilático da doença dos pés e da boca, BSE e infestações parasíticas de animais.

10 Deste modo, outros aspectos da invenção proporcionam o seguinte:

(i) Uso de um composto como acima descrito na preparação de um medicamento para o tratamento curativo e/ ou profilático de uma infecção dermatológica;

15 (ii) Uso de um composto como acima descrito na preparação de um medicamento para o tratamento curativo e/ ou profilático de uma infecção pulmonar;

(iii) Uso de um composto como acima descrito na preparação de um medicamento para o tratamento curativo e/ ou profilático de uma
20 infecção de ferida e/ ou uma úlcera;

(iv) Um método para o tratamento de um paciente, que esteja em necessidade de tratamento com um agente antimicrobiano, que compreende administrar ao paciente um composto como acima descrito, em que o método não compreende irradiar o composto com um estímulo que
25 ative a atividade antimicrobiana; e

(v) Um método para tratar um paciente que esteja em necessidade de tratamento com um agente antimicrobiano, que compreende administrar ao paciente um composto como acima descrito, em que o método compreende uma primeira fase de tratamento, durante a qual o composto não

é irradiado com um estímulo que ative a atividade antimicrobiana, seguido por uma segunda fase de tratamento, quando o composto é irradiado com um estímulo que ative atividade antimicrobiana (tal que ultra- som e/ ou luz). De modo preferido, a primeira fase de tratamento dura pelo menos 10 minutos, por exemplo pelo menos 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5 horas, 12 horas e 24 horas.

Os medicamentos preparados de acordo com o primeiro e o segundo aspectos da invenção podem ser também usados para exterminar microorganismos *in vitro*. Por exemplo, o medicamento pode ser também usado sob a forma de uma solução de esterilização ou lavagem para prevenir o crescimento de microorganismos sobre uma superfície ou substrato, tal que um ambiente clínico (por exemplo, um teatro cirúrgico) ou um ambiente doméstico (por exemplo, uma superfície de trabalho de cozinha, lavagem de roupas, tal que roupa de cama).

De modo preferido, um tal medicamento compreende o composto antimicrobiano em solução em uma concentração de 1 a 100 µg/ml.

De modo preferido, a solução compreende ainda um agente superficialmente ativo ou tensoativo. Tensoativos adequados incluem tensoativos aniônicos (por exemplo um sulfonato alifático), tensoativos anfotéricos e/ ou zwitteriônicos (por exemplo derivados de compostos de amônio quaternário alifático, fosfônio e sulfônio) e tensoativos não- iônicos (por exemplo, álcoois alifáticos, ácidos, amidas, ou alquil fenóis com óxidos de alquilenos).

De modo conveniente, o agente superficialmente ativo está presente em uma concentração de 0,5 a 5 por cento, em peso.

As soluções de esterilização são particularmente adequadas para o uso em ambientes hospitalares. Por exemplo, as soluções de esterilização podem ser usadas para esterilizar instrumentos cirúrgicos e

superfícies de teatro cirúrgico, assim como as mãos e as luvas do pessoal do teatro. Em adição, as soluções de esterilização podem ser usadas durante a cirurgia, por exemplo para esterilizar os ossos expostos. Em todos os casos, a solução é aplicada à superfície a ser esterilizada.

5 O medicamento pode ser também usado para desinfetar o sangue e os produtos sangüíneos e no diagnóstico da contaminação ou infecção bacteriana.

Tanto em usos *in vitro* e *in vivo*, o medicamento preparado de acordo com o primeiro e o segundo aspectos da invenção é, de modo preferido exposto a microorganismos alvo (ou superfície/área a ser tratada) durante pelo menos cinco minutos. Por exemplo, o período de tempo de exposição pode ser de pelo menos 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5 horas, 12 horas e 24 horas.

De modo preferido, modalidades não- limitativas da invenção serão agora descritas a título de exemplo, com referência aos desenhos anexos, nos quais:

A Figura 1 apresenta um diagrama esquemático da estrutura da pele.

A Figura 2 apresenta a toxicidade celular de fibroblastos dérmicos humanos normais após 5 minutos, 1 hora e 4 horas de incubação com o composto 10.

NHDF foram incubados com diferentes concentrações do Composto 10 durante 5 minutos, 1 hora e 4 horas (0 μ M, 0,01 μ M, 0,1 μ M, 1, 0 μ M, 10 μ M). As células foram então incubadas durante 24 horas no escuro. A toxicidade foi testada através de ensaio de MTT padrão. A viabilidade celular foi normalizada para um, o que significa que os valores de células de controle foram normalizados para um. Linha pontilhada cinza: 5 minutos de incubação; linha pontilhada preta: 1 hora de incubação; linha preta: 4 horas de incubação (n = 3, média $\pm$ SD).

A Figura 3 apresenta a toxicidade celular de queratinócitos epidérmicos humanos normais após 5 minutos, 1 hora, e 4 horas de incubação com o Composto 10.

NHEK foram incubados com diferentes concentrações do Composto 10 durante 5 minutos, 1 hora e 4 horas (0 μ M, 0,01 μ M, 0,1 μ M, 1, 0 μ M, 10 μ M). As células foram então incubadas durante 24 horas no escuro. A toxicidade foi testada pelo ensaio de MTT padrão. A viabilidade celular foi normalizada para um, o que significa que os valores das células de controle foram normalizados para um. Linha pontilhada vermelha: 5 minutos de incubação; peta pontilhada: 1 hora de incubação; azul pontilhada: 4 horas de incubação apenas; (n = 3, média $\pm$ SD).

A Figura 4 apresenta a estabilidade química do Composto 10 formulado (A) como um sólido, (B) em água e (C) em PBS.

A Figura 5 apresenta um gráfico 3D da estabilidade (medida através de HPLC) do Composto 10 após 21 dias em tampão PBS.

A Figura 6 apresenta a estabilidade durante 8 semanas de várias formulações de (A) Composto 1, (B) Composto 8, (C) Composto 12 e (D) Composto 10.

A Figura 7 apresenta estabilidade estendida durante 17 semanas de várias formulações de (A) Composto 10 e (B) Composto 8.

EXEMPLOS

EXEMPLO A: Síntese de Compostos Exemplares

Materiais e Métodos

Medições de RMN

Espectros de medição por próton foram registrados em um instrumento Bruker B-ACS60 (300 MHS) usando TMS como padrão interno. Os desvios químicos são fornecidos em ppm e as constantes de acoplamento em Hz no solventes indicado. Algumas abreviações para RMN: singlete (s), singlete amplo (bs), dublete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint),

múltiplo (m).

Substâncias Químicas

Todos os solventes e reagentes foram adquiridos de Aldrich, Fluka, Merck e Lancaster, e usados sem purificação adicional.

5 Dipirrol metano foi preparado como descrito por C. Brücker et al., *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2 455(1998).

Cromatografia

10 A cromatografia de coluna foi executada usando sílica gel (Merck Silicagel 60, Fluka 60, 0,040 - 0,063 mm) e Sephadex LH- 20 (Pharmacia). Todos os solventes (Synopharm) para a cromatografia eram de grau puro industrial.

Abreviações

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona

DMF: N,N- dimetil formamida

15 TFA: Ácido trifluoroacético

Vias de síntese para os compostos de teste:

Os seguintes compostos foram sintetizados:

Compostos exemplares para o uso a invenção:

Compostos 6, 8 a 10, 12, 23, 25, 28, 31 e 32.

20 *Compostos de Referência (para o uso como controles comparativos)*

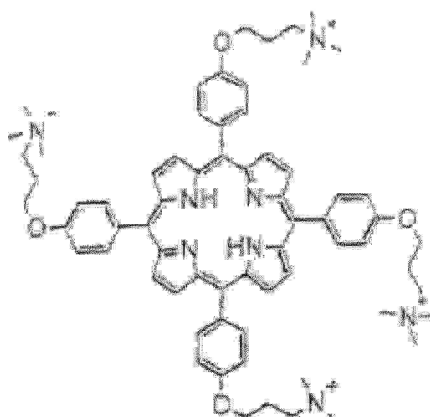
Compostos 1, 3, 16, 19, 26, 29, 33, 36, 37, 39, 41 e 46 a 51.

Intermediários Químicos:

25 Compostos 2, 4, 5, 7, 11, 13 a 15, 17, 18, 20 a 22, 24, 27, 30, 34, 35, 38, 40 e 42 a 45.

COMPOSTO 1:

Tetracloro de 5, 10, 15, 20-tetraquis-[4- (3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-porfirina



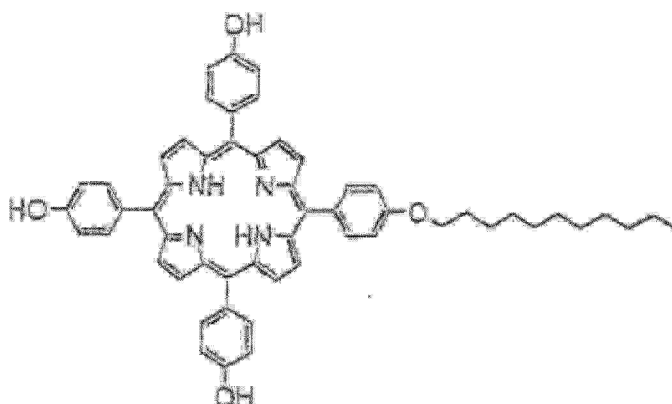
A uma suspensão vigorosamente agitada de 5, 10,15, 20-tetraquis-(4-hidróxi-fenil)-porfirina (50 mg, 0,07 mmol) e K_2CO_3 (230 mg, 1, 7 mmol) em DMF (20 ml), uma solução de brometo de (1-bromopropil)-trimetilamônio (0,27 g, 1, 05 mmol) em DMF (5 ml) é adicionado, em gotas, a 50°C, durante 30 minutos. A mistura é agitada a 50°C durante 15 horas. Após a remoção de DMF sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem com metanol (1 l), o chumaço é eluído com ácido acético. Após a evaporação de solvente a partir do eluado, o resíduo obtido é purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 4,9 cm) de Sephadex LH 20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4:5:1, em volume, fase superior). O material recuperado é dissolvido no volume mínimo de metanol e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma de cloreto). O sal de tetracloreto recuperado é secado sob alto vácuo e obtido como um sólido violeta.

RMN 1H : δ H (300 MHz, CD_3OD): 2, 35 – 2, 50 (bs, 8 H), 3, 25 – 3,35 (bs, 36 H), 3, 65 – 3, 75 (bs, 8H), 4, 35 (m, 8H), 7,30, 8,10 (2 x d, 3J 8,5 Hz, 16 H), 8,80 – 9,00 (bs, 8 H).

COMPOSTO 2:

5,10,15-tris (4-Hidróxi-fenil)-20- (4-undecilóxi-fenil) –

porfirina

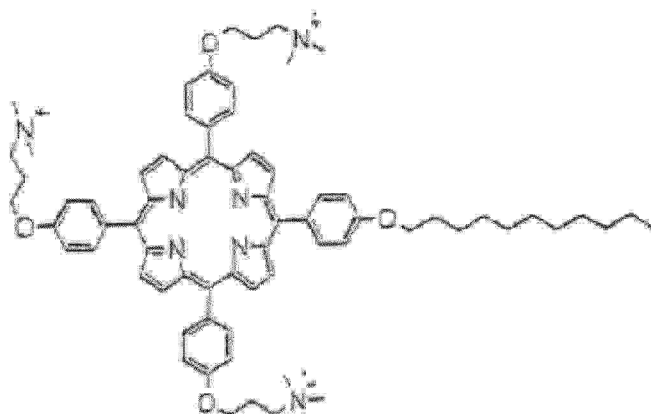


A uma suspensão vigorosamente agitada de 5, 10, 15, 20-tetraquis- (4-hidróxi-fenil)-porfirina (400 mg, 0, 59 mmol) e K_2CO_3 (1,0 g, 7,1 mmol) em DMF (75 ml), é adicionada uma solução de 1-bromoundecano (0,1 ml, 0,45 mmol) em DMF (10 ml) a 50°C durante 30 minutos, e a mistura é agitada, na mesma temperatura, durante 1,5 horas. Após a remoção através de filtração de K_2CO_3 e remoção sob pressão reduzida de DMF, o resíduo obtido é dissolvido em diclorometano (200 ml), lavado com água (3 x 150 ml), e a solução secada (Na_2SO_4). O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido é dissolvido em tolueno: etanol (5:1 em volume, cerca de 10 ml) e purificado através de cromatografia usando uma coluna 5 x 50 cm) de sílica gel (Merck 60). A coluna é eluída com tolueno, seguido por tolueno: acetato de etila (2:1 em volume) e o material desejado recuperado através da evaporação do solvente a partir das frações apropriadas é secado sob alto vácuo. O produto é obtido como um sólido violeta.

RMN 1H (300 MHz, d_6 - acetona); 0,95 (t, 3J , 7,5 Hz, 3H), 1, 25 – 1,55 (m, 14 H), 1, 58 (quint, 3J 7,5 Hz, 2H), 1, 85 (quint 3J 7,5 Hz, 2H), 4,16 (t, 3J 7,5 Hz, 2H), 7,20 (d, 3J 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, 3J 8,2 Hz, 6 H), 8,00 - 8,15 (m, 8H), 8,80 – 9,10 (m, 8H).

COMPOSTO 3

Tricloreto de 5, 10, 15-tris-[4-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-20- (4-undecilóxi-fenil)-porfirina

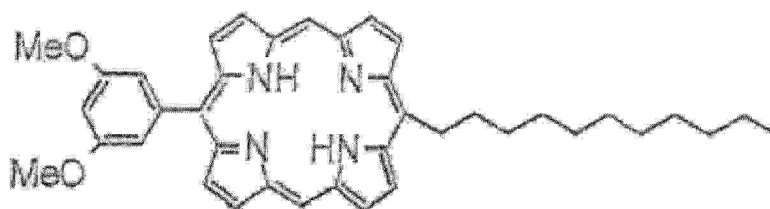


A uma solução vigorosamente agitada do Composto 2 (100 mg, 0,12 mmol) e K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) em DMF (30 ml), é adicionada uma solução de brometo de (1-bromopropil) trimetilamônio (0,3 g, 16,6 mmol) em DMF (10 ml), a 50°C, e a mistura é agitada nesta temperatura durante 12 horas. Após a remoção de DMF sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado em uma frita de aço (diâmetro 3,5). Após a lavagem com metanol (cerca de 1 l), o chumaço é eluído com ácido acético: metanol: água (3:2:1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir do eluado sob pressão reduzida, o resíduo obtido é purificado através de cromatografia em uma coluna (2, 5 x 40 cm) de Sephadex LH-20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (5: 4:1, em vol., fase superior). Após a remoção do solvente a partir de frações apropriadas do eluado sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml), e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). O produto final é obtido como o sal de tricloreto, após a remoção do solvente e secagem sob alto vácuo, como um sólido violeta.

RMN 1H : δ H (300 MHz, CD_3OD): 0,80 (t, 3J 7,5 Hz, 3H), 1,15-1,45 (m, 16H), 1,50-1,60 (Bs, 2H), 2,25-2,45 (Bs, 6H), 3,25-3,35 (Bs, 27H), 3,75-3,85 (Bs, 6H), 4,18 (t, 3J 7,5 Hz, 2H), 4,40-4,45 (Bs, 6H), 7,20-7,40, 7,95-8,15 (2 x m, 16H), 8,60-9,00 (bs, 8H).

COMPOSTO 4

5-(3,5-Dimetóxi-fenil)-15 undecil- porfirina

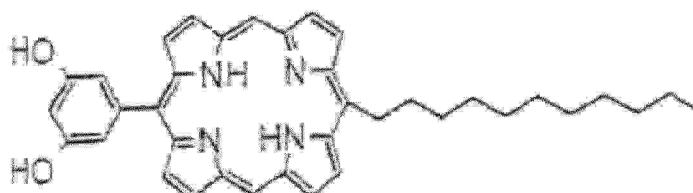


A uma solução agitada de dipirrol metano (0,62 g, 4,2 mmol) em diclorometano (5 ml) é adicionado 3,5-dimetoxibenzaldeído (0,35 g, 2,1 mmol) e dodecanal (0,464 g, 2,52 mmol) em diclorometano desgaseificado (1 l). TFA (0,07 ml, 3,0 mmol) é adicionado, em gotas. A solução é agitada em temperatura ambiente no escuro durante 17 horas, sob argônio. Após a adição de DDQ (2,7 g, 12 mmol) a mistura é agitada, em temperatura ambiente, durante mais uma hora. A purificação do material recuperado após a remoção do solvente, sob pressão reduzida, através de cromatografia em uma coluna (400 g) de sílica gel (Merck 60) com tolueno para a eluição fornece o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): 0,80 (t, ^3J , 7,5 Hz, 3H), 1,10 – 1,25 (m, 12 H), 1,40 (m, 2H), 1,75 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2,45 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 4,90 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,35 (M, 2H), 9,00, 9,25, 9,30, 9,50 (4 x d, ^3J 4,7 Hz, 4 x 2 H), 10,15 (s, 2H).

COMPOSTO 5

5-(15- Undecil-porfirin-5-il)-benzeno-1,3- diol



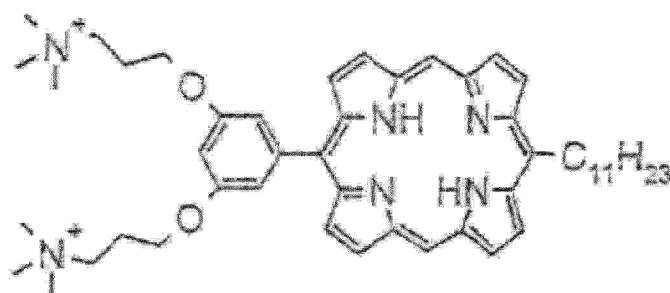
A uma solução do Composto 4 (80 mg, 0,133 mmol) em diclorometano anidro (80 ml) sob uma atmosfera de argônio, BBr_3 (5 ml, 1 M em diclorometano) é adicionado, em gotas, a -70°C e a mistura é agitada durante 1 hora nesta temperatura e então aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura é resfriada a -10°C e hidrolisada através da

adição de água (2 ml) e agitação durante 1 hora. NaHCO_3 (3 g) é adicionado diretamente para a neutralização. A mistura é agitada durante mais 12 horas e após a filtração de NaHCO_3 e remoção de diclorometano sob vácuo, o resíduo obtido é purificado através de cromatografia de coluna usando sílica gel eluindo com diclorometano. Após a evaporação de solvente a partir das frações combinadas apropriadas e secagem do resíduo obtido sob alto vácuo, o produto é obtido como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, d_6 - acetona): 0,75 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1,05 – 1,25 (m, 12H), 1,30 – 1,40 (m, 2H), 1,45 – 1,50 (m, 2H), 2,40 (quint, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,90 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 8,60 – 8,65, 9,00 – 9,05, 9,35 – 9,40, 9,55 – 9,60 (4 x m, 8 H), 10,25 (s, 2H).

COMPOSTO 6

Dicloreto de 5-[3,5-bis (3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-15-undecil porfirina



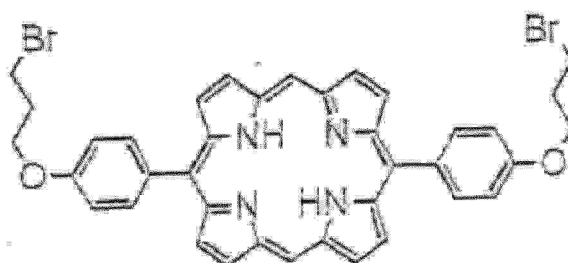
A uma suspensão vigorosamente agitada do Composto 5 (80 mg, 0,14 mmol) e K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) em DMF (30 ml) é adicionado brometo de (1-bromopropil)- trimetilamônio (0,3 g, 16,6 mmol) a 50°C . A mistura é agitada nesta temperatura durante 18 horas. Após a remoção do DMF sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3,5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 1 l), o produto bruto é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). As frações apropriadas foram coletadas e, após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é purificado

através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20 eluindo com n-butanol: água: ácido acético (5: 4:1), em vol., fase superior). Após a remoção do solvente a partir das frações apropriadas sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a coleta do eluado, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido é secado sob alto vácuo para fornecer o sal de dicloreto como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 0, 75 (t, ^3J 7, 5 Hz, 3H), 1,05 – 1, 20 (m, 14 H), 1, 45 – 1, 50 (m, 2H), 2, 05 – 2, 15 (m, 4 H), 2, 15 – 2, 20 (m, 2H), 2,1 95 (s, 18 H), 3, 35- 3, 45 (M, 4H), 3, 95 (t, ^3J 7, 5 Hz, 4H), 4,55 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 6, 85 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,85 – 8, 90, 9,15 – 9,20 (3x m, 8 H), 10,10 (s, 2H).

COMPOSTO 7

5,15-bis-[4-(3-Bromo-propilóxi)-fenil]-porfirina



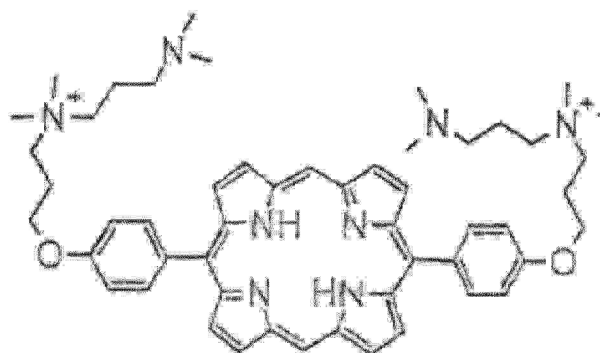
A uma solução agitada de dipirrol metano (0, 61 g, 4,1 mmol) e 4-(3-bromopropilóxi)-benzaldeído (1,03 g, 4,2 mmol) em diclorometano degaseificado (1 l), TFA (0,07 ml, 1, 5 mmol) é adicionado em gotas. A solução é agitada em temperatura ambiente no escuro sob argônio durante 17 horas. Após a adição de DDQ (2,76 g, 0,012 mol) a mistura é agitada em temperatura ambiente durante mais 1 hora. A filtração através de sílica gel (Fluka 60, 100 g) usando diclorometano para a eluição fornece o produto bruto que, após tratamento com diclorometano- hexano, fornecer o produto puro como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, C_6D_6): - 3, 15 (2H, s), 2, 00 (quint., ^3J

7,5 Hz, 4H), 3, 30 (t, 3J 7,5 Hz, 4H), 3, 90 (t, 3J 7,5 Hz, 4H), 7,15 – 7,18, 7,95 – 8,15 (2 x m, 2 x 4 H), 9, 15 - 9, 20 (m, 8H), 10, 05 (s, 2H).

COMPOSTO 8

Dicloreto de 5,15- bis (4-{3- [(3-dimetilamino- propil)-
5 dimetil-amônio]- propilóxi }- fenil)- porfirina

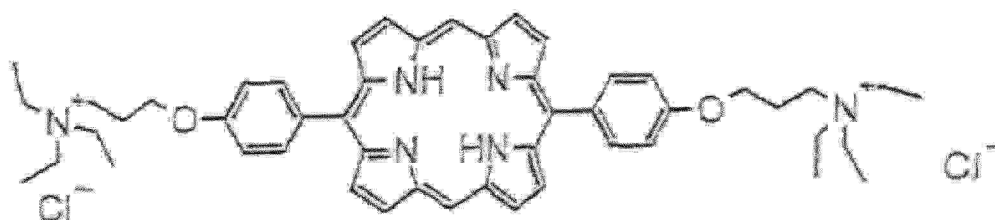


O composto 7 (200 mg, 0, 27 mmol) é dissolvido em DMF absoluto (40 ml) com N, N, N', N'- tetrametil-1,3-propanodiamina (5 ml, 13,9 mmol) e a solução é agitada a 50°C, sob argônio, durante a noite. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é filtrada através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3,5 cm). O chumaço é eluído com metanol (cerca de 1 l) seguido por ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir das frações apropriadas, o produto bruto obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e
15 adicionalmente purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20 usando n-butanol: água: ácido acético (4: 5:1, em vol., fase superior) como a fase de desenvolvimento. A primeira fração eluída é o produto desejado. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e passado através de uma
20 coluna curta (3, 5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a remoção do solvente sob pressão reduzida a partir do eluado, o resíduo é tratado com éter dietílico e secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 2,20 – 2,35 (m, 4H), 2,40 – 2,50 (m, 4H), 2,80 (s, 12H), 3,05 (4H, t, ^3J , 7,8, 2H), 3,25 (s, 12H), 3,45 – 3,55 (bs, 4H), 3,65 – 3,75 (m, 4H), 4,30 (t, ^3J 4, 2 Hz, 4H), 7,40, 8,10 (2 x f, ^3J 7,5 Hz, 2 x 4 H), 8,95, 9,45 (2 x d, ^3J 4, 2 Hz, 8 H), 10,40 (s, 2H).

COMPOSTO 9

Dicloreto de 5,15-bis [4- (3-trietilamônio- propilóxi)-fenil]-porfirina



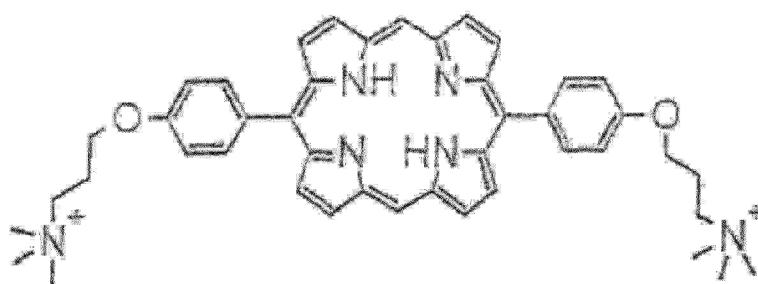
A uma solução do Composto 7 (50 mg, 0,068 mmol) em DMF absoluto (20 ml) é adicionada trietilamina (4,7 ml, 0,034 mol, 500 eq.). A mistura é agitada a 60°C durante 24 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de vidro (diâmetro 3,5 cm). Após a lavagem com metanol (cerca de 1 l), o chumaço é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir da fração eluída, o produto bruto obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (2, 5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20 eluindo com n- butanol: água: ácido acético (4: 5:1, em vol., fase superior). Os solventes foram removidos sob pressão reduzida a partir de frações apropriadas, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto) para fornecer o produto como um sólido violeta após a evaporação do solvente.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 1,25 (m, 18H), 2,13 (m,

4H), os sinais para CH_2NCH_2 (16H) estão na área 3,00 – 3,40 como uma parte do multipeto coberto pelos sinais de solvente, 4,15 (t, 4H, $^3J = 7,5$ Hz), 7,36 (d, 4H, $^3J = 7,5$ Hz), 8,15 (d, 4H, $^3J = 7,5$ Hz), 9,05 (d, 4H, $^3J = 7,5$ Hz), 9,54 (d, 4H, $^3J = 7,5$ Hz), 10,45 (s, 2H).

5 COMPOSTO 10

Dicloreto de 5,15-bis-[4-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-porfirina



Uma solução do Composto 7 (300 mg, 0,41 mmol) em DMF absoluto (50 ml) é transferida ao interior de uma autoclave de 100 ml. Após a
 10 adição de trimetilamina (4,5 g), a mistura é agitada a 50°C durante 16 horas. Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é filtrada através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3,5 cm). Após a lavagem com metanol (cerca de 1 l) o chumaço é eluído com ácido acético: metanol: água
 15 (3: 2:1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir de frações apropriadas, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH-20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4: 5: 1, em vol. fase superior). Duas frações são obtidas, a primeira eluição das quais é o produto desejado. O
 20 solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido é novamente dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é

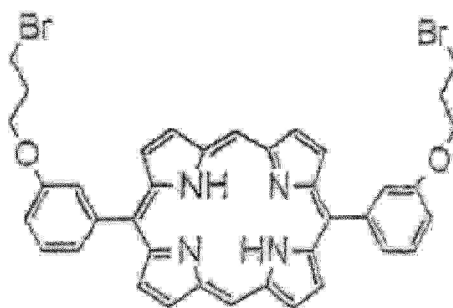
tratado com metanol: éter dietílico e secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 2,4-2, 60 (m, 4H), 3, 30 – 3, 25 (bs, 18 H), 3, 75 – 3, 80 (M, 4H), 4, 40 (t, ^3J 7, 5 Hz, 4H), 7,40, 8,20 (2 x d, ^3J 8,5 Hz, 8 H), 9,05, 9,50 (2 x d, ^3J 4,5 Hz, 8 H), 10, 45 (s, 2H).

Via de Síntese alternativa para o Composto 10:

O composto 42 (100 mg, 0,2 mMol; vide abaixo) é dissolvido e carbonato de potássio (230 mg, 1, 7 mmol) é suspenso em DMF (30 ml) e à mistura vigorosamente agitada é adicionada uma solução de brometo de (1-bromopropil)- trimetilamônio (350 mg, 1, 3 mMol) em DMF (5 ml), em gotas, a 50°C durante 30 minutos. A mistura é aquecida durante 15 horas. DMF é removido através de evaporação rotativa e o resíduo obtido é dissolvido em metanol e a solução é filtrada através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem com metanol (cerca de 1 l), o chumaço é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2:1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir das frações apropriadas, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4 5: 1, em vol., fase superior). São obtidas duas frações, a primeira eluição das quais é o produto desejado. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido é novamente dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é passada através de uma coluna curta (3, 5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é tratado com metanol: éter dietílico e secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

COMPOSTO 11



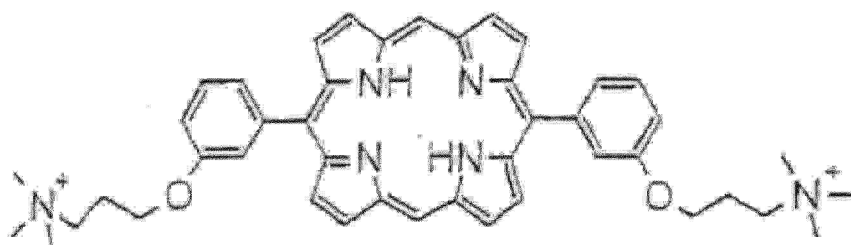
5, 15-bis [3-(3-Bromo- propilóxi)-fenil]- porfirina

A uma solução agitada de dipirrol metano (1,22 g, 8,2 mmol) e 3- (3-bromo-propilóxi) benzaldeído (2, 06 g, 8,2 mmol) em diclorometano degaseificado (2 l), TFA (0, 14 ml, 3 mmol) é adicionado, em gotas. A solução é agitada em temperatura ambiente, no escuro, durante 17 horas, sob argônio. Após a adição de DDQ (5,4 g, 0,024 mol), a mistura é agitada em temperatura ambiente durante mais 1 hora. Após a remoção dos solventes sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em diclorometano (5 ml) e passado através de uma coluna (300 g) de sílica (Fluka 60) usando diclorometano como eluente para fornecer um produto bruto, que é tratado com diclorometano: metanol para fornecer o material puro como um sólido violeta.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CDCl_3): 3, 20 (2H, s), 2, 40 (quint, ^3J 7,5 Hz, 4H), 3, 65 (t, ^3J 7,5 Hz, 4H), 4, 25 (t, ^3J 7,5 Hz, 4H), 7,20-7, 25, 7,60 – 7,65, 7,75-7,80 (3 x m, 8 H), 9,05, 9,25 (2 x d, ^3J 4, 2 Hz, 8 H), 10, 25 (s, 2H).

COMPOSTO 12

Dicloreto de 5, 15-bis [3-(3-trimetilamônio-propilóxi) fenil]-porfirina



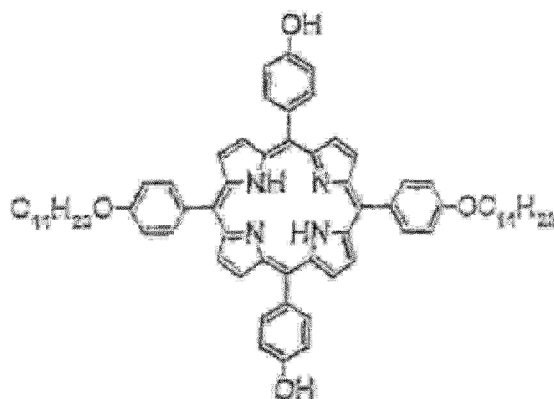
Uma solução do Composto 11 (400 mg, 0,543 mmol) em DMF

(50 ml) é transferida a uma autoclave de 100 ml. Após a adição de trimetil amina (6,3 g), a mistura é agitada a 50°C durante 8 horas. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e a solução é filtrada através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3,5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 1 l), a eluição com ácido acético: metanol: água (3:2:1, em vol.) fornece frações que, após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, fornece um resíduo sólido. Este é dissolvido em metanol (5 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH-20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4:5:1, em vol., fase superior). Duas frações são eluídas a partir da coluna, a primeira das quais é o produto desejado. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml). A solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto), o solvente é removido sob pressão reduzida e o produto bruto é tratado com metanol: éter dietílico para fornecer um sólido violeta, que é secado sob alto vácuo.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CD_3OD): 2,30 – 2,35 (m, 4H), 3,14 (s, 18 H), 3,95 – 4,05 (m, 4H), 4,20 – 4,25 (m, 4H), 7,40 – 7,45, 7,65 – 7,70, 7,80 – 7,85 (3 x m, 8H), 9,00 – 9,05, 9,40 – 9,45 (2 x m, 8H), 10,40 (m, 2H).

COMPOSTO 13

5,15-bis-(4-Hidróxi-fenil)-10,20-bis (4-undecilóxi-fenil)-porfirina



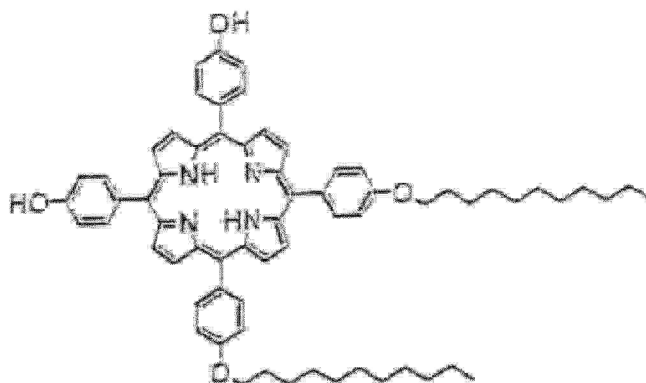
A terceira fração eluída a partir da coluna durante a separação cromatográfica descrita para a síntese do Composto 2 é caracterizada como 5,15-bis-(4-hidróxi-fenil)-10, 20-bis-(4-undecilóxi-fenil)-porfirina.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CDCl_3): -2, 88 (2H, s), 0, 85 (t, ^3J 7, 5 Hz, 6H), 1,20- 1, 40 (m, 28 H), 1, 55 (br m, 4H), 1, 80 (quint, ^3J 7,5 Hz, 4H), 4, 15 (t, ^3J 7, 5 Hz, 4H), 6,65, 7,15 (d, ^3J 8, 1 Hz, 8 H), 7,80, 8,00 (d, ^3J 8,1 Hz, 8 H), 8,75 – 8,80 (m, 8H).

A geometria de trans- Regioisômero é atribuída por ^1H - ^{13}C -2D- RMN em ácido d-acético.

COMPOSTO 14

5, 10- bis-(4-Hidróxi-fenil)-15, 20-bis (4-undecilóxi-fenil)-porfirina



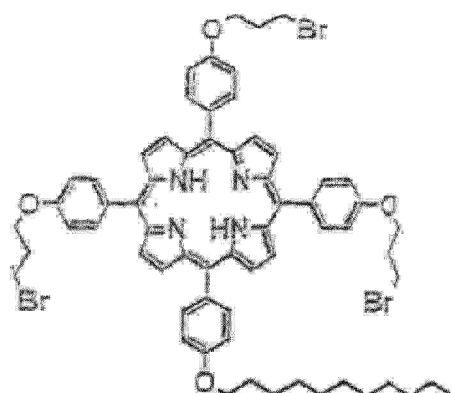
A quarta fração eluída a partir da coluna durante a separação cromatográfica descrita para a síntese do Composto 2 é caracterizada como 5, 10-bis-(4-hidroxifenil)-15, 20- bis-(4-undecilóxi-fenil)- porfirina.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CDCl_3): -2,80 (2H, s), 0, 90 (t, ^3J 7,5 Hz, 6H, 6 H), 1, 20 – 1, 60 (m, 28 H), 1, 65 (quint, ^3J 7, 5 Hz, 4H), 2,00 (quint, ^3J 7,5 Hz, 4H), 4,22 (t, ^3J 7, 5 Hz, 4H), 7,15 (d, ^3J 8,1 Hz, 4H), 7,25 (d, ^3J 8,2 Hz, 4H), 8, 10 (d, ^3J 8,2 Hz, 4H), 8, 15 (d, ^3J 8,2 Hz, 4H), 8,80 – 8,90 (m, 8H).

A geometria de cis- Regioisômero é atribuída por ^1H - ^{13}C -2D- RMN em ácido d-acético.

COMPOSTO 15

5, 10, 15-tris-[4- (3-Bromo-propilóxi)-fenil]-20-(4-undecilóxi-fenil)-porfirina

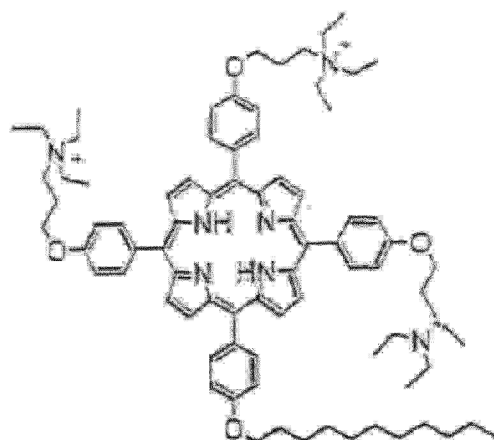


Sob uma atmosfera e argônio, o Composto 2 (200 mg, 0,24 mmol) é dissolvido em DMF absoluto (40 ml) na presença de K_2CO_3 (500 mg) e 1,3-dibromopropano (1,02 ml, 10 mmol). A mistura é aquecida durante a noite a $80^\circ C$. O processamento é efetuado como no procedimento fornecido para o Composto 2 acima descrito. O produto é purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (Merck 60) eluindo com hexano: acetato de etila (5:1, em vol).

RMN 1H : 8H (300 MHz, $CDCl_3$): -2, 75 (2H, s), 0,85 (t, 3J 7, 5 Hz, 3H), 1, 20 – 1, 45 (m, 14H), 1, 50 (quint, 3J 7, 5 Hz, 2H), 1,90 (quint 3J 7, 5 Hz, 2H), 2,40 (quint, 3J 7,4 Hz, 6 H), 3,65 (t, 3J 7,4 Hz, 6H), 4, 16 (t, 3J , 7, 5 Hz, 2H), 4, 25 (t, 3J 7,5 Hz, 6H), 7,18-7,20 (m, 8H), 8,00-8,05 (m, 8H), 8, 75 – 8,85 (m, 8H).

COMPOSTO 16

Tricloreto de 5, 10, 15-tris-[4-(3-trietilamônio-propilóxi)-fenil]-20-(4-undecilóxi-fenil)-porfirina

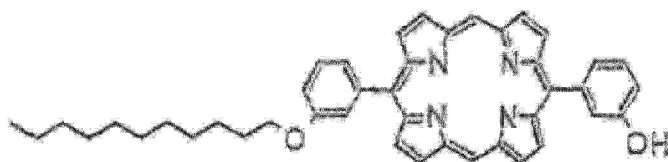


O Composto 15 (200 mg, 0, 17 mmol) é dissolvido em DMF absoluto (40 ml) com trietilamina (5 ml, 34, 5 mmol, 208 eq.). A mistura é aquecida a 50°C durante 48 horas. Após a remoção de DMF sob vácuo, o resíduo obtido é dissolvido em metanol e purificado através de cromatografia de coluna usando sílica gel (Merck, 60) eluindo com metanol: água: ácido acético (2: 1: 3, em vol.) e então ácido acético: piridina (1:1, em vol.). A remoção do solvente a partir de frações apropriadas sob vácuo fornece o produto bruto, que é dissolvido em metanol: NaCl aquoso (1 M) (5 ml, 1:1, em vol.). A mistura é agitada durante 30 minutos e filtrada através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (200 ml), ela é eluída com metanol: água: ácido acético (2: 1: 3, em vol.) Após a evaporação do solvente a partir das frações combinadas apropriadas, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (2 ml) e diclorometano (5 ml) é adicionado, em gotas. O gel branco precipitado é coletado através de filtração e o solvente é removido sob alto vácuo.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 0, 90 (t, ^3J 7, 5 Hz, 3H), 1, 20 – 1, 45 (m, 43 H), 1, 45 – 1,65 (bs, 2H), 2, 25 – 2, 40 (bs, 6H), 3, 35 – 3, 45 (bs, 24 H), 3, 50 – 3, 60 (bs, 6 H), 4, 25 (t, ^3J 7, 5 Hz, 2H), 4,40 – 4,45 (bs, 6H), 7,25 – 7, 40, 8,10 – 8,20 (m, 6H), 8,80 – 9,10 (bs, 8 H).

COMPOSTO 17

5-[4-(3-Hidróxi-fenil)]-15-(3-undecilóxi-fenil)-porfirina



5-15-bis-(3-Hidróxi-fenil)-porfirina (Wiehe, A., Simonenko, E. J., Senge, M. O. e Roeder, B. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* 5, 758 – 761 (001)) (86 mg, 0, 17 mmol) é dissolvido e K_2CO_3 (250 mg, 7,1 mmol) é suspenso em DMF (40 ml). A uma mistura vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de 1-bromoundecano (0,04 ml, 0, 17 mmol) em DMF (5 ml), em gotas, a 50°C durante 30 minutos e a mistura é aquecida naquela temperatura durante 1 hora. Após a remoção através de filtração de K_2CO_3 , DMF é removido sob alto vácuo. O resíduo obtido é purificado através de cromatografia de coluna usando sílica gel (Merck 60) eluindo com n-hexano: acetato de etila (10:1, em vol.). A segunda fração é coletada e secada sob alto vácuo para fornecer o produto.

RMN 1H : 8H (300 MHz, $CDCl_3$): -3,15 (2H, s), 0,75 (t, 3J 7, 5 Hz, 3H), 1,10 – 1,30 (m, 14 H), 1, 35 (m, 2H), 1, 80 (quint, 3J 7,5 Hz, 2H), 4,05 (t, 3J 7,5 Hz, 2H), 6,85 - 6,90, 7,20- 7,25, 7,35-7,45, 7,50 - 7,65, 7,75 – 7,80 (5 x m, 8H), 8,85, 8,95, 9,10, 9,20 (4 x d, 3J 4, 9 Hz, 4 x 2 H), 10, 15 (s, 2H).

COMPOSTO 18

5, 10, 15-tris-(3-Hidróxi-fenil)-20- (3-dodecilóxi-fenil)-porfirina

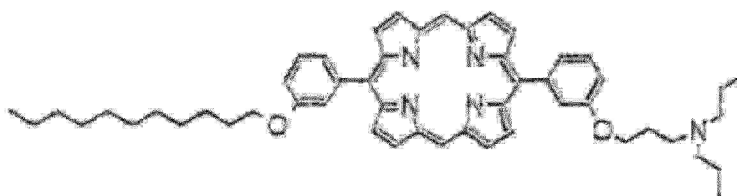
3-Hidroxibenzaldeído (1,8 g, 14, 8 mmol, 3 equiv.) e 3-dodeciloxibenzaldeído (1,35 g, 4,9 mmol, 1 eqv.) são dissolvidos em uma mistura de ácido acético (145 ml) e nitrobenzeno (98 ml, 960 mmol) e aquecidos a 120°C. Pirrol (1,35 ml, 19,6 mmol, 4 eqv.) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada a 120°C durante 1 hora. Após o resfriamento à temperatura ambiente, os solventes são removidos *in vacuo* a 50°C. O produto é isolado através de cromatografia em uma coluna (500 g) de sílica, usando

tolueno como o eluente. O produto desejado é obtido como a quinta fração a partir da coluna é novamente cromatografada usando uma coluna de sílica menor (200 g), eluída com tolueno. O produto é obtido como um sólido violeta após a evaporação do solvente.

5 RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): 0,64 (t, 3H, ^3J 6,8 Hz), 0,94 – 1,15 (m, 16 H), 1,25 (bs, 2H), 1,62 (bs, 2H), 3,90 (bs, 2H), 6,33 – 6,95 (m, 8H), 7,08 – 7,60 (m, 8H), 8,20 – 8,47 (m, 4H), 8,51 – 8,70 (m, 4H).

COMPOSTO 19

5- $\{3\text{-[bis-(2-Dietilamino-etil)-aminopropilóxi]-fenil}\}$ -15-(3-undecilóxi-fenil)-porfirina



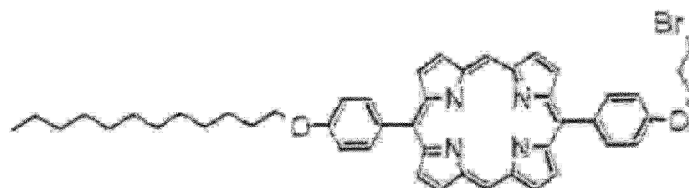
O composto 17 (50 mg, 0,065 mmol) é dissolvido com N,N,N',N'-tetraetildietilenotriamina (1 ml, 30 mmol) em THF (10 ml) e a mistura é agitada, em temperatura ambiente, durante 4 dias. Após a evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em éter dietílico (20 ml) e a solução é lavada com água (5 x 30 ml). A fase orgânica é secada (Na_2SO_4) e concentrada sob alto vácuo. A mistura é purificada através de cromatografia de coluna (sílica gel, Merck 60) eluindo com n-hexano: acetato de etila (5:1, em vol.) seguido por n-hexano: acetato de etila: trietil amina (10: 10:1, em vol.). Após a coleta das frações apropriadas e a remoção do solvente sob pressão reduzida, o produto puro é obtido através do tratamento do resíduo com éter dietílico: metanol.

25 RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): 0,80 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 0,9 (t, ^3J 7,5 Hz, 12 H), 1,20– 1,40 (m, 14 H), 1,45 (quint, ^3J 7,5 Hz, 2H), 1,80 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 1,95 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2,40 – 2,60 (M, 16 H), 2,65 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,10 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,20 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 7,30 – 7,40, 7,55 – 7,65, 7,75 – 7,80 (3 x m, 8H), 9,10 – 9,15, 9,20 – 9,25 (2 x m, 2 x

4H), 10,15 (s, 2H).

COMPOSTO 20

5-[4-(3-Bromo-propilóxi)-fenil]-15-(4-dodecilóxi-fenil)-porfirina



5 A uma solução agitada de dipirrol metano (0,31 g, 2,1 mmol), 4-(3-bromo-propilóxi)-benzaldeído (0,27 g, 1,1 mmol) e 4-dodecilóxi-benzaldeído (0,32 g, 1,1 mmol) em diclorometano desgaseificado (500 ml). TFA (0,035 ml, 1,5 mmol) é adicionado, em gotas. A solução é agitada em temperatura ambiente, no escuro, durante 17 horas, sob argônio. 10 Após a adição de DDQ (1,38 g, 6 mmol), a mistura é agitada, em temperatura ambiente, durante mais uma hora. A purificação através de cromatografia de coluna usando sílica gel (Merck 60, 400 g) com tolueno como eluente fornece o produto (segunda fração) junto com o composto 7 (terceira fração).

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): -3,15 (2H, s), 0,90 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1,20-1,40 (m, 16H), 1,55 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 1,90 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2,40 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 3,75 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,20 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,35 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,30, 8,10-8,15 (2 x m, 8H), 9,10-9,15, 9,25-9,30 (2 x m, 2 x 5H), 10,20 (s, 2H).

COMPOSTO 21

20 5, 10, 15, 20-tetraquis- (3-Hidróxi-fenil)-porfirina

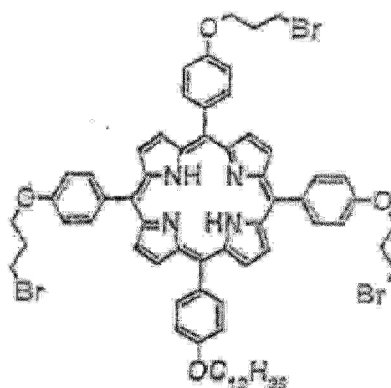
3-Hidroxibenzaldeído (0,910 g, 7,45 mmol) é dissolvido em ácido propiônico (50 ml) e aquecido a 140°C . Pírról (0,52 ml, 7,45 mmol) é adicionado, em uma porção, e a mistura é aquecida em refluxo durante 2 horas. A agitação é continuada por um período adicional de 12 horas, em 25 temperatura ambiente. O ácido propiônico é removido *in vacuo* e o resíduo é dissolvido em acetona e purificado através de cromatografia em uma coluna

(250 g) de sílica, que é aluída com tolueno contendo uma proporção continuamente crescente de acetato de etila. O produto é eluído com tolueno: acetato de etila (6:1 em vol.). O solvente é removido *in vacuo* para fornecer o produto como um sólido violeta.

5 RMN ^1H : δ ^1H (300 MHz, d_6 -acetona): 7,18 (d, 4H, $^3\text{J} = 8,25$ Hz), 7,49 (t, 4H, $^3\text{J} = 8,25$ Hz), 7,56 - 7,62 (m, 8H), 8,81 (M, 8H).

COMPOSTO 22

5, 10, 15-tris-[4- (3-Bromo-propilóxi)-fenil]-20- (4-dodecilóxi- fenil)- porfirina



10 A uma solução agitada de pirrol (0,7 ml, 10 mmol), 4- (3-bromopropilóxi)- benzaldeído (1,8 g, 7,5 mmol) e 4- (n-dodecilóxi)- benzaldeído (0,725 g, 2,5 mmol) em diclorometano desgaseificado (1l) é adicionado TFA (0,085 ml, 10 mmol), em gotas. A solução da reação é agitada sob argônio, em temperatura ambiente, no escuro, durante 17 horas.

15 Após a adição de DDQ (6,9 g, 30 mmol), a mistura da reação é agitada, em temperatura ambiente, por um período adicional de 1 hora. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi novamente dissolvido em tolueno. A purificação cromatográfica em uma coluna (3, 5 x 30 cm) de sílica gel (Merck 60) usando tolueno -hexano (1:4 em vol.) como eluente

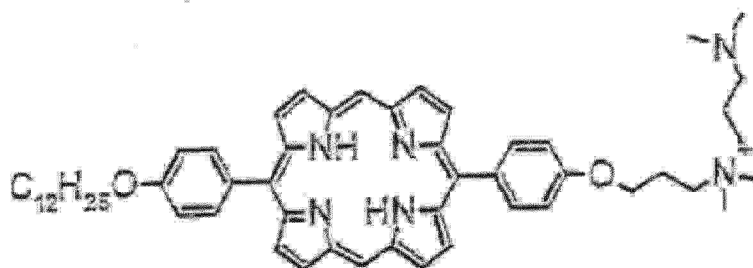
20 fornece o produto bruto, que é purificado através de tratamento com metanol: diclorometano, fornecendo um sólido violeta.

RMN ^1H : δ ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,90 (t, ^3J , 7,5 Hz, 3H), 1,20 - 1,45 (m, 16 H), 1,60 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 1,90 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2,

50 (quint. 3J 7,4 Hz, 6H), 3, 75 (t, 3J 7,4 Hz, 6H), 4, 20 (t, 3J 7,5 Hz, 2H), 4,35 (t, 3J 7,5 Hz, 6H), 7,25 - 7, 30 (m, 8H), 8,15 - 8,30 (m, 8H), 8,80 - 8,85M (m, 8H).

COMPOSTO 23

5 Cloreto de 5-{4-[3-Dimetil-(3-dimetilaminopropil)-amônio-propilóxi] fenil}-15-(4-dodecilóxi-fenil) - porfirina

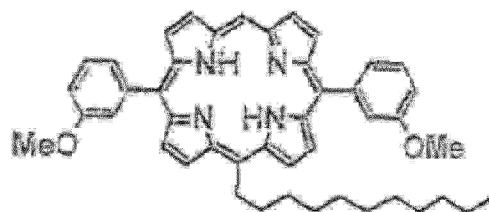


O composto 20 (30mg, 0,038 mmol) é dissolvido com N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (156 mg, 1,2 mmol) em THF: DMF (1:1 em vol., 20 ml) e agitado a 50°C durante 18 horas. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em diclorometano e purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel Merck 60) eluindo com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a combinação de frações apropriadas e a remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é submetido a tratamento com diclorometano: hexano para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN 1H : δ H (300 MHz, $CDCl_3$ + 1% de ácido acético): 0,85 (m, 3H), 1, 20 - 1, 40 (m, 18 H), 1, 55 - 1, 60 (m, 2H), 1, 60-1,65 (m, 4H), 2,10 - 2,20 (bs, 8H), 3, 15 - 3,25 (m, 8H), 3, 75 (bs, 2H), 4, 20 (bs, 2H), 4,35 (bs, 2H), 7,15 - 7,20, 8,10 - 8,15 (2 x m, 8H), 8,95 - 9,00, 9,10 - 9,15, 9,25 - 9,30 (3 x bs, 8H), 10, 20 (s, 2H).

COMPOSTO 24

5,15-bis-(3-Metóxi-fenil)-10-undecil-porfirina



Em um frasco de 50 ml contendo lítio (500 mg, 71 mmol) é adicionado éter dietílico recém destilado (15 ml) sob uma atmosfera de argônio. A suspensão é refluída durante 1 hora, resfriada a 15°C e tratada com uma solução de brometo de n-undecila (6,58g, 71 mmol) em éter (6 ml) adicionado em gotas através de seringa. A mistura é resfriada a de 7- 10°C, após 5 minutos, quando a suspensão se torna ligeiramente turva e manchas vivas aparecem sobre o metal lítio, o restante da solução de brometo de n-undecila sendo adicionado em uma taxa uniforme durante um período de 30 minutos, enquanto a temperatura interna é mantida abaixo de 10°C. Quando a adição é completada, a mistura é ainda agitada durante um período adicional de 1 hora a 10°C. A suspensão é filtrada sob argônio para remover brometo de lítio e lítio em excesso.

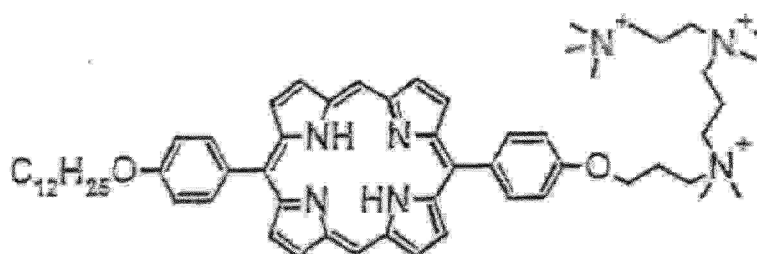
5, 15- bis- (3-Metóxi-fenil)-porfirina (100 mg, 0, 19 mmol) é dissolvido em THF anidro (30 ml) a - 50°C, sob uma atmosfera de argônio. O reagente organolítio acima descrito (5 ml) é adicionado, em gotas, à mistura. Após 5 minutos, o banho de resfriamento é removido e a mistura é aquecida à temperatura ambiente. Após agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos, a reação é subitamente resfriada através de adição lenta de água (2 ml). Após 15 minutos, a mistura é oxidada através da adição de DDQ (4 ml, 0,4 mmol, 0,1 M em THF) e agitada durante um período adicional de 15 minutos. A mistura é filtrada através de alumina (netra, grau Brockamn +) e purificada através de cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com hexano: diclorometano (4:1, em vol.). A primeira fração é coletada e tratada com metanol: diclorometano para fornecer um produto sólido.

RMN ^1H : ^6H (300 MHz, CDCl_3): - 3,05 (bs, 2H, s), 0,80 (t, ^3J 7, 5 Hz, 3H), 1, 10 – 1, 20 (m, 12H), 1, 25 (m, 2H), 1, 70 (quint, ^3J 7, 5 Hz,

2H), 2, 40 (quint, 3J 7,5 Hz, 2H), 3, 85 (s, 6H), 4, 95 (t, 3J 7, 5 Hz, 2 H), 7,20 – 7,23, 7,50- 7,60, 7, 65- 7, 75 (3x m, 8 H), 8,85 – 8,90, 9,10 – 9,15, 9,35 – 9,40 (3 x m, 8 H), 9,95 (s, 1H).

COMPOSTO 25

Tricloreto de 3-[(3-[(3- {4-[15- (4-dodecilóxi-fenil)-porfirin-5-il]-fenóxi}- propil)- dimetil- amônio]- propil)- dimetil- amônio)- propil] trimetil-amônio

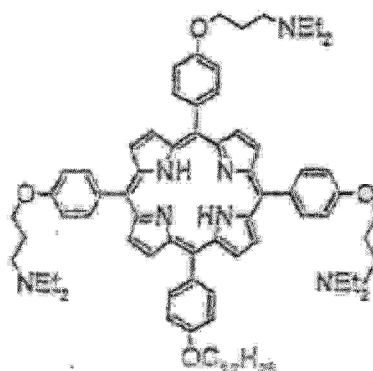


O composto 23 (20 mg, 0,022 mmol) e brometo de (1-bromopropil)-trimetil-amônio (26 mg, 0,1 mmol) são dissolvidos em DMF (15 ml) e agitados durante a noite a 50°C. Após a evaporação do solventes sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em metanol (5 ml) e aplicado a um chumaço (3 cm de profundidade) de sílica gel, que é lavado com metanol (500 ml), seguido por ácido acético: metanol: água (3: 2:1 em vol.). Após a evaporação do solvente, o resíduo é purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel Merck 60) usando primeiramente ácido acético: metanol: água (3: 2:1 em vol.) e então piridina: ácido acético (1:1 em vol.). A segunda fração eluída é coletada e secada sob vácuo. O resíduo é dissolvido em metanol (2 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20, que é eluído com n-butanol: ácido acético: água (5: 1: 4 em vol. fase superior). Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é secado sob vácuo a 80°C. A espectroscopia por RMN indica que o produto é contaminado com uma pequena proporção de produtos de eliminação.

COMPOSTO 26

5, 10, 15-tris [4-(3-Dietilamino-propilóxi)-fenil]-20-(4-

dodecilóxi-fenil)-porfirina

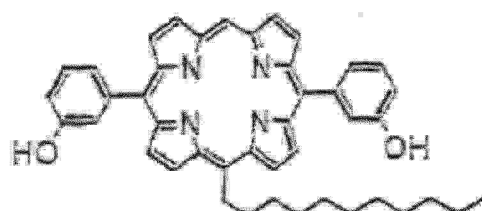


O composto 22 (50 mg, 0,06 mmol) e dietilamina recém destilada (5 ml) são dissolvidos em DMF absoluto (30 ml) sob argônio. A mistura da reação é agitada, em temperatura ambiente, durante 20 horas e despejada em acetato de etila (50 ml). A mistura é lavada com água (4 x 50 ml) e, após a secagem das fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4), a evaporação do solvente fornece um resíduo, que é purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 30 cm) de sílica (Merck 60), que é eluída com acetato de etila: n- hexano: trietil amina (10: 10: 1, em vol.). As frações são combinadas como apropriado, o solvente é evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo é secado sob alto vácuo. O tratamento com diclorometano: n-hexano fornece o produto puro.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): 0,85 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1, 05 (m, 18 H), 1, 20 – 1,45 (m, 18 H), 1, 55 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2, 15 (quint. ^3J 7,5 Hz, 6 H), 2,75 (quint., ^3J 7,4 Hz, 6 H), 3, 15 – 3, 25 (m, 12 H), 4,15 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,25 (t, ^3J 7, 5 Hz, 6H), 7,15 – 7,20 (m, 8 H), 8,00 – 8,05 (m, 8H), 7,95 – 8,05 (m, 8 H).

COMPOSTO 27

5,15-bis (3-Hidróxi-fenil)-10-undecil-porfirina

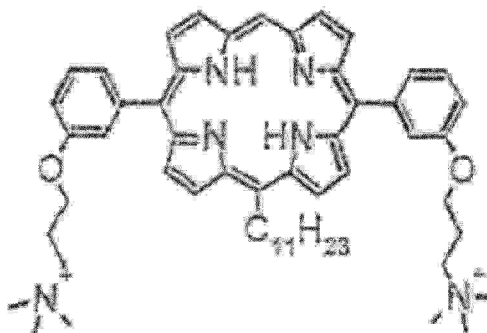


A uma solução do Composto 24 (95 mg, 0,14 mmol) em diclorometano anidro (80 ml), sob uma atmosfera de argônio, é adicionado BBr_3 (6 ml, 1 M em diclorometano) é adicionado, em gotas, a -70°C , e a mistura é agitada durante 1 hora. A mistura é aquecida à temperatura ambiente e agitada durante uma hora e então resfriada a -10°C e então hidrolisada pela adição de 2 ml de água durante 1 hora. NaHCO_3 (3 g) é adicionado diretamente à neutralização. A mistura é agitada durante um período adicional de 12 horas. Após a remoção de NaHCO_3 através de filtração e de diclorometano sob vácuo, o resíduo obtido é purificado através de cromatografia de coluna usando sílica gel, eluindo com diclorometano. Após a remoção de solvente a partir das frações combinadas apropriadas e de secagem sob vácuo, o produto é obtido como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): -3,05 (bs, 2H, s), 0,85 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1,20-1,40 (m, 12H), 1,50 (m, 2H), 1,80 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 2,55 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 5,00 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 7,15 – 7,25, 7,50 – 7,60, 7,80 – 7,90 (3 x m, 8 H), 8,95 – 9,00, 9,20 – 9,25, 9,50 – 9,60 (3 x m, 8 H), 10,15 (s, 1H).

COMPOSTO 28

Dicloreto de 5, 15 -bis [3- (3- trimetilamônio- propilóxi)-fenil]- 10- undecil- porfirina



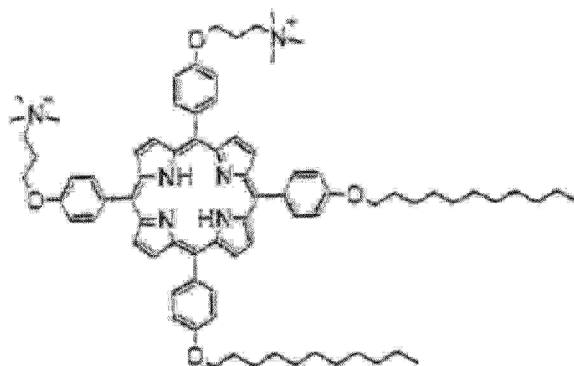
A uma solução do Composto 27 (50 mg, 0,08 mmol) em DMF (20 ml) sob uma atmosfera de argônio, K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) e brometo (3-bromopropil)-trimetilamônio (300 mg, 1,2 mmol) são

adicionados e a mistura é agitada a 50°C durante 18 horas. Após a remoção do solvente sob alto vácuo, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado em uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (500 ml), ele é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, v: v). Após a secagem das frações combinadas apropriadas sob alto vácuo, o resíduo é dissolvido em metanol e purificado através de cromatografia de coluna em Sephadex LH- 20, eluindo com n-butanol: ácido acético: água (5: 1: 4, em vol., fase superior). Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido a partir da primeira fração é eluído em metanol e passado através de uma coluna curta de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto) para fornecer, após a evaporação do solvente, o produto puro.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CDCl_3): 0, 85 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1, 20- 1, 40 (m, 12 H), 1, 50 (m, 2H), 1, 80 (M, 2H), 2, 40 (bs, 4H), 2, 55 (m, 2H), 3, 20 (bs, 18 H), 3, 65 (bs, 4H), 4,35 (bs, 4H), 5, 10 (m, 2H), 7,50 – 7,55, 7,70 – 7,85 (2 x m, 8 H), 8,95 – 9,00, 9,25 – 9,24, 9,50 – 9,70 (3 x bs, 8 H), 10, 15 (bs, 1H).

COMPOSTO 29

Dicloreto de 5,10-bis-[4-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-15, 20- bis(4-undecilóxi- fenil)-porfirina



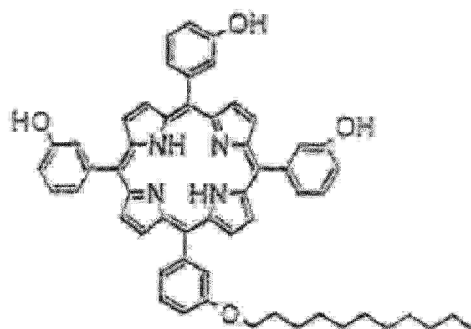
Composto 14 (50 mg, 0,05 mmol) é dissolvido e K_2CO_3 (150 mg, 1, 1 mmol) é suspenso em DMF (30 ml). A mistura vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de brometo de (1-bromopropil)-

trimetilamônio (0,3 g, 16,6 mmol) em DMF (10 ml) é adicionado, em gotas, a 50°C e a mistura é aquecida durante 18 horas. Após a remoção de DMF sob alto vácuo, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 500 ml) e eluído com ácido acético: metanol: água (3:2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir das frações combinadas apropriadas, o resíduo obtido é purificado através de cromatografia em uma coluna (2, 5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (5: 4:1, em vol., fase superior) para a separação adicional de sal de amônio em excesso e outros subprodutos. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol e passado através de uma coluna curta (3, 5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a evaporação de solvente sob pressão reduzida, o produto é secado sob alto vácuo.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CD_3OD): 0,80 (t, ^3J 7,5 Hz, 6H), 1,15 – 1,35 (m, 28 H), 1,35 – 1,45 (bs, 4H), 1,70 – 1,80 (bs, 4H), 2,30 – 2,40 (bs, 4H), 3,15 – 3,30 (bs, 18 H), 3,65 – 3,75 (bs, 4H), 4,00 – 4,05 (m, 4H), 4,30 – 4,40 (bs, 4H), 7,00 – 7,15, 7,20 – 7,30, 7,80 – 95, 7,95– 8,15 (4 x m, 4 x 4 H), 8,60 – 9,00 (bs, 8 H).

COMPOSTO 30

5,10, 15-tris-(3-Hidróxi-fenil)-20- (3-undecilóxi-fenil)-porfirina



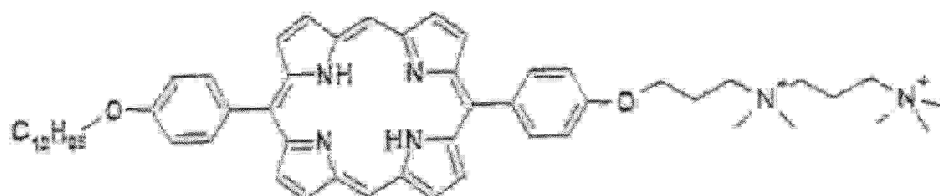
Pirrol (1,31 g, 19,6 mmol) é adicionado em uma porção a uma

mistura de 3-hidroxibenzaldeído (1,8 g, 14,8 mmol) e 3-undeciloxibenzaldeído (1,36 g, 4,9 mmol) em ácido acético (145 ml) e nitrobenzeno (118 g, 960 mmol) previamente aquecida a 130°C e a mistura é agitada, durante 1 hora, a 120°C. A mistura é resfriada e o solvente é removido sob vácuo. O resíduo é dissolvido em diclorometano (5 ml) e purificado através de cromatografia de coluna suando sílica gel (Merck 60) eluindo com hexano: tolueno (4:1, em vol.). O produto é obtido após a remoção de solvente a partir do eluado, sob pressão reduzida, e secagem do resíduo obtido sob vácuo.

RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): 0,75 – 0,80 (m, 3H), 1,05 – 1,35 (m, 14 H), 1,40 – 1,50 (m, 2H), 1,75 – 1,85 (m, 2H), 3,90 – 4,10 (m, 2H), 6,90 – 7,70 (m, 16 H), 8,45 – 8,80 (m, 8 H).

COMPOSTO 31

Dicloreto de 5-{4- [3-dimetil-(3-trimetilamônio-propil)-amônio-propilóxi]-fenil}-15-(4-dodeciloxi-fenil) - porfírina

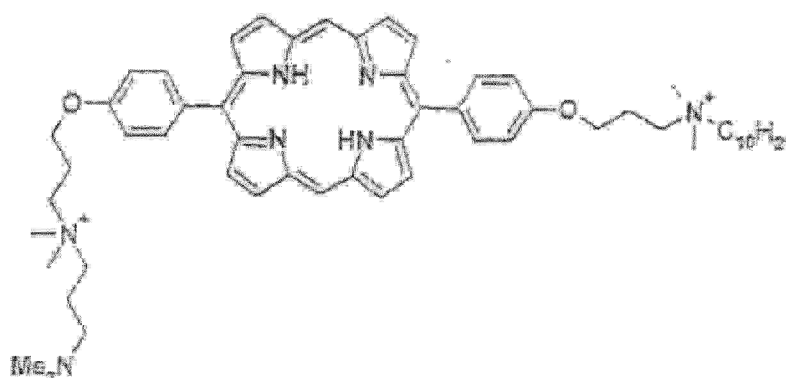


O composto 23 (50 mg, 0,055 mmol) é dissolvido com iodeto de metila (5 ml, 80 mmol) em DMF absoluto (30 ml) e a mistura é agitada a 40°C durante 3 horas. Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 1 l), ele é eluído com diclorometano: metanol (2:3, em vol., 500 ml) e então ácido acético: água: metanol (3: 1: 2, em vol.). Após a remoção do solvente a partir das frações colocadas em reservatório apropriadas, o resíduo é dissolvido em ácido acético e purificado através de cromatografia de coluna em Sephadex LH- 20, eluindo com ácido acético. Após a evaporação do solvente a partir das frações

colocadas em reservatório apropriadas e secagem, o resíduo é obtido sob alto vácuo, o resíduo é dissolvido em metanol, e passado através de uma pequena coluna (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). Após a evaporação de solvente a partir do eluado, o produto é secado sob alto vácuo.

COMPOSTO 32

Dicloreto de 5-[4-(3-dimetildecil-amôniopropilóxi)-fenil]-15-{4-[3-dimetil-(3-dimetilaminopropil)- amôniopropilóxi]- fenil}-porfirina



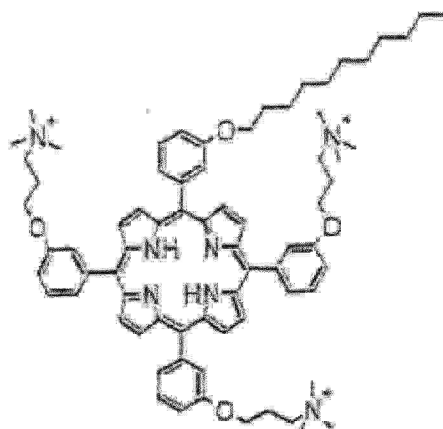
O composto 23 (50 mg, 0,068 mmol) é dissolvido com N,N, N',N'- tetrametil-1,3- propanodiamina (354 mg, 1, 36 mmol) e N,N-dimetildecilamina (1 g, 2, 72 mmol) em DMF: THF (30 ml, 1:1, em vol.) e a mistura é agitada em temperatura ambiente, a 50°C, durante a noite. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em metanol (10 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 500 ml), ele é eluído com ácido acético: metanol: água (3:2:1, em vol.). As primeiras duas frações eluídas são combinadas, e após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol e purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4: 5: 1, em vol.). Após a remoção do solvente sob pressão reduzida a partir da segunda fração eluída, o resíduo é dissolvido em metanol (5 ml) e passado através de uma coluna curta (3, 5 x 20 cm) de resina de troca

aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). O eluado é evaporado até a secura e o resíduo obtido é secado, sob vácuo, para fornecer o produto.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CD_3OD): 0,80 (m, 3H), 1,05 – 1,25 (m, 10H), 1,25 – 1,40 (bs, 2H), 1,80 – 1,90 (bs, 4H), 2,15 – 2,30 (bs, 2H), 2,80 – 3,60 (m, 20 H), 3,80 – 3,95 (bs, 4H), 7,05 – 7,15, 7,85 – 8,00 (2 x m, 2 x 4 H), 8,75 – 8,90, 9,20 – 9,35 (2 x bs, 2 x 4H), 10,15 (bs, 2H).

COMPOSTO 33

Tricloreto de 5, 10, 15-tris [3-(3-trimetil-amôniopropilóxi)-fenil]-20-(3-undecilóxi-fenil)-porfirina



O composto 30 (100 mg, 0,12 mmol) é dissolvido e K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) é suspenso em DMF (30 ml). À mistura vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de brometo de (1-bromopropil)-trimetilamônio (0,3 g, 16,6 mmol) em DMF (10 ml), em gotas, a 50°C , durante 30 minutos, e a mistura é aquecida durante 18 horas. Após a remoção de DMF sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado sobre uma frita de aço (diâmetro 3,5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 500 ml), ele é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir das frações combinadas apropriadas sob pressão reduzida, o resíduo é purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH-20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (5: 4: 1, em vol., fase superior).

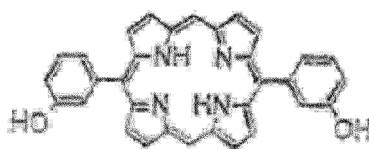
Após a remoção do solvente sob pressão reduzida a partir do eluado, o resíduo obtido é dissolvido em metanol e a solução é passada através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). A evaporação do solvente a partir do eluado fornece o produto, que é

5 secado sob alto vácuo.

RMN ^1H : $^{\delta}\text{H}$ (300 MHz, CD_3OD): 0,75- 0,80 (m, 3H), 1,00 – 1,40 (m, 18 H), 1,60 – 1,80 (bs, 2H), 2,25 – 2,40 (bs, 1H), 3,29 (Bs, 27 H), 3,40- 3,60 (m, 6H), 3,90 – 4,00 (m, 2H), 4,05 – 4,25 (m, 6H), 7,10 – 7,20, 7,25- 7,40, 7,60 – 7,80, 7,80- 7,90 (4 x m, 16 H), 8,70 – 9,00 (bs, 8 H).

COMPOSTO 34

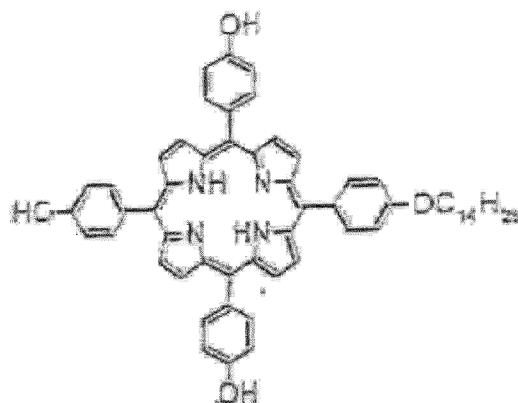
5, 15-bis (3-Hidróxi- fenil) – porfirina



Este é preparado por Wiehe, A., Simonenko, E. J., Senge, M., O. e Roeder, B. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines 5, 758 – 761 (2001).

COMPOSTO 35

5, 10, 15-tris(4-Hidróxi-fenil)-20- (4-tetradecilóxi-fenil)-porfirina



5, 10, 15, 20-tetraquis-(4-Hidróxi-fenil)-porfirina (170 mg, 0,25 mmol) é dissolvido e K_2CO_3 (0,65 g, mmol) é suspenso em DMF (30 ml). À mistura da reação vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de 1-

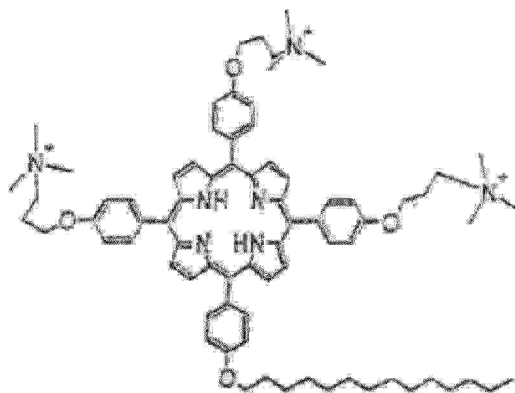
20

bromotetradecano (0, 1 ml, 0,45 mmol) em DMF (10 ml), em gotas, a 50°C, durante 30 minutos, e a mistura é aquecida durante 1,5 horas. Após a evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em tolueno: etanol (1:1) em volume, cerca de 5 ml) e purificada através de cromatografia usando uma
 5 coluna (5 x 25 cm) de sílica gel (Merck 60), que é lavada com tolueno. Após a eluição das primeiras 3 frações, a eluição é continuada usando tolueno: acetato de etila (2:1 em vol.). O quinto composto eluído é coletado, o solvente é evaporado, e o resíduo secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

10 RMN ^1H : ^8H (300 MHz, d6-acetona): 0,85 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1, 15- 1,55 (m, 20 H), 1, 45 (quint. ^3J 7, 5 Hz, 2H), 1, 75 (quint, ^3J 7,5 Hz, 2H), 4, 10 (t, ^3J 7, 5 Hz, 2H), 7,20 (d, ^3J 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, ^3J 8,5 Hz, 6 H), 8,00 – 8,15 (m, 8H), 8,80 – 9,10 (m, 8 H).

COMPOSTO 36

15 Tricloreto de 5, 10, 15- tris-[4-(3-trimetil-amôniopropilóxi)-fenil]-20-(4-tetradecilóxi- fenil)- porfirina



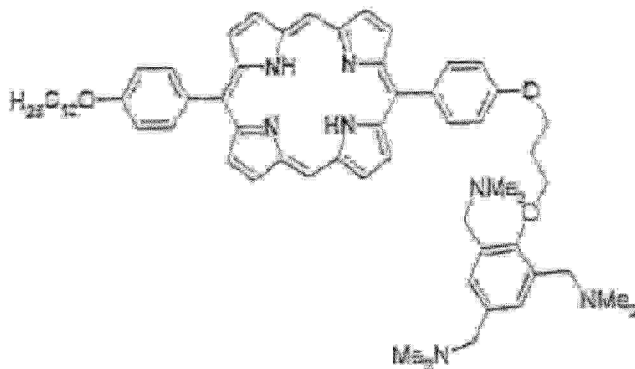
O análogo n-tetradecilóxi do Composto 2, preparado de modo similar ao acima descrito para o Composto 2, mas usando 1-bromotetradecano em lugar de 1-bromoundecano (50 mg, 0,057 mmol) e brometo de (1-bromopropil)-trimetilamônio (210 mg, 0,8 mmol) são dissolvidos e K_2CO_3 (230 mg, 1, 7 mmol) é suspenso em DMF (20 ml). A mistura vigorosamente
 20 agitada é agitada, nesta temperatura, durante 18 horas. Após a remoção de

DMF sob pressão reduzida, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e filtrado através de um chumaço de sílica gel (profundidade 2 cm) suportado em uma frita de aço (diâmetro 3, 5 cm). Após a lavagem do chumaço com metanol (cerca de 500 ml), ele é eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente a partir das frações apropriadamente combinadas, o resíduo obtido é purificado, através de cromatografia, em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH-20, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4: 5: 1, em vol., fase superior) para a separação a partir do excesso de sal de amônio e outros materiais contaminantes. Após a eluição e a remoção do solvente e das frações apropriadas, o resíduo obtido é dissolvido em metanol (5 ml) e passado através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRA 400, forma cloreto). O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido é secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H : ^6H (300 MHz, CD_3OD): 0,75 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 0,95 – 1,25 (m, 22H), 1,50 – 1,65 (bs, 2H), 2,20 – 2,40 (bs, 6H), 3,05 – 3,15 (bs, 27H), 3,45 – 3,60 (bs, 6H), 3,60 – 3,80 (bs, 2H), 4,05 – 4,25 (bs, 6H), 6,80 – 7,25, 7,65 – 8,05, (2 x m, 16H), 8,45 – 8,95 (bs, 8H).

COMPOSTO 37

5-(4-{3- [2,4,6-tris-(Dimetilaminometil)-fenilóxi]-propilóxi}-fenil)-15-(4-dodecilóxi-fenil)-porfirina



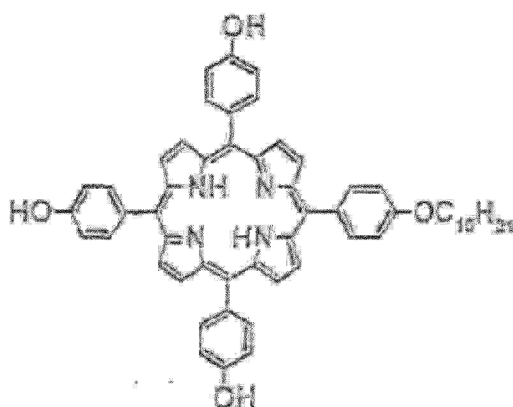
O composto 20 (50 mg, 0,063 mmol) é dissolvido em DMF

(20 ml), na presença de 2, 4,6-tris- (dimetilaminometil)-fenol (1 ml, 3,7 mmol), e agitado a 50°C durante a noite. Após a evaporação do solvente, o resíduo é solidificado pelo tratamento do resíduo com diclorometano: metanol para remover o excesso de amina. Após a filtração, as porfirinas são novamente dissolvidas em diclorometano e purificadas através de cromatografia em uma coluna de sílica gel (Merck 60), que é lavada com diclorometano. A evaporação do solvente sob pressão reduzida e o tratamento do resíduo com diclorometano: metanol fornece o produto como um sólido violeta.

10 RMN ^1H : ^8H (300 MHz, CDCl_3): - 3,15 (2H, s), 0,85 (t, ^3J 4, 5 Hz, 3H), 1, 20 – 1, 40 (m, 18 H), 1, 55 (quint., ^3J 4,5 Hz, 2H), 1,90 (quint., ^3J 4,5 Hz, 2H), 2, 20 (s, 18 H), 2, 55 (t, ^3J 5, 2 Hz, 2H), 3, 45 (s, 6H), 4, 15 (t, ^3J 5,5 Hz, 2H), 4, 20 (t, ^3J 5,5 Hz, 2H), 4, 35 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 6,85 (2 x s, 2H), 7,20 – 7, 30, 8,10- 8,15 (2 x m, 8 H), 9,00 – 9,05, 9,25 – 9,30 (2 x m, 2 x 4
15 H), 10, 20 (s, 2H).

COMPOSTO 38

5, 10, 15-Tris- (4- Hidróxi-fenil)-20- (4-deciloíxi-fenil)-porfirina



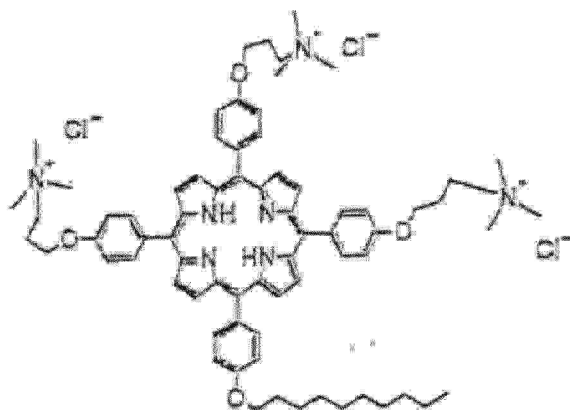
20 5, 10, 15, 20-tetraquis-(4-Hidróxi-fenil)-porfirina (100 mg, 0, 15 mmol) é dissolvido e K_3CO_3 (230 mg) é suspenso em DMF (30 ml). À mistura vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de 1-bromodecano (0,016 ml, 0, 11 mmol) em DMF (10 ml), em gotas, a 70°C, durante 30

minutos, e a mistura é agitada durante 1,5 horas. Após a evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em tolueno: etanol (1: 1 em vol., cerca de 3 ml) e purificado através de cromatografia em uma coluna (150 g) de sílica gel (Merck 60) usando tolueno como eluente. Após a eluição das primeiras 3 frações, a coluna é eluída com tolueno: acetato de etila (2:1 em vol.) e a quinta fração eluída é coletada, o solvente é removido, e o resíduo é secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H ; ^8H (300 MHz, d_6 -acetona): 0, 95 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1,25-1,55 (m, 12 H), 1, 55 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 1, 85 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 4, 15 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 7,20 (d, ^3J 8,5 Hz, 2H), 7, 25 (d, ^3J 8,5 Hz, 6 H), 8,00 - 8,15 (m, 8 H), 8,80 - 9,10 (m, 8 H).

COMPOSTO 39

Tricloreto de 5, 10, 15-tris-[4- (3-trimetilamônio- propilóxi)-fenil]-20-(4-decilóxi-fenil)-porfirina



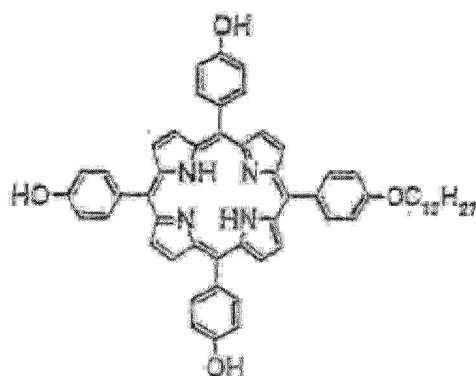
O composto 38 (50 mg, 0,061 mmol) e brometo de (1-bromopropil)- trimetilamônio (210 mg, 0,8 mmol) são dissolvidos e K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) é suspenso em DMF (20 ml). A mistura da reação vigorosamente agitada é aquecida a 50°C durante 18 horas. Após a evaporação do solvente, o produto bruto é dissolvido em metanol e purificado, através de cromatografia, em uma coluna (2, 5 x 40 cm) de Sephadex, eluindo com n-butanol: água: ácido acético (4: 5:1), em vol., fase superior). Após a remoção do solvente, o resíduo é dissolvido em metanol e

passado através de uma coluna (3, 5 x 20 cm) de Amberlite IRA- 400 (forma cloreto). Após a evaporação do solvente, o produto é secado sob alto vácuo e fornece um sólido violeta.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, CD_3OD): 0,90 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1, 20- 1, 40 (m, 12 H), 1,45- 1,60 (bs, 2H), 1, 80 – 1,90 (bs, 2H), 2, 45- 2, 55 (bs, 6H), 3,25 - 3,35 (bs, 27 H), 3, 75 – 3, 85 (bs, 6H), 4, 05- 4,25 (m, 2H), 4,35- 4, 40 (bs, 6H), 7,10-7,40, 7,95 – 8,15 (2 x m, 16 H), 8,60 - 9,00 (bs, 8 H).

COMPOSTO 40

5, 10, 15-tris-(4-Hidróxi-fenil)-20-(4-tridecilóxi-fenil)-porfirina



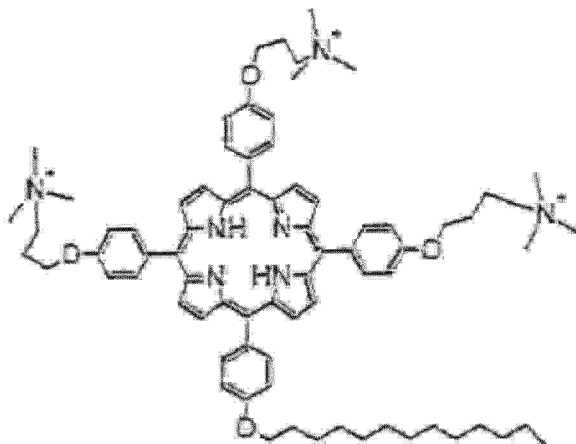
5, 10, 15, 20-tetraquis-(4-Hidróxi-fenil)-porfirina (400 mg, 0,59 mmol) é dissolvido e K_2CO_3 (1, 0 g, 7,1 mmol) é suspenso em DMF (75 ml). À mistura da reação vigorosamente agitada, é adicionada uma solução de 1-bromo tridecano (0,1 ml, 0,45 mmol) em DMF (10 ml) a 50°C , durante 30 minutos, e a mistura é aquecida durante 1,5 horas. A mistura da reação é resfriada e resfriada à temperatura ambiente e despejada em água (150 ml). As porfirinas são extraídas com acetato de etila (100 ml) e o extrato lavado com salmoura (3 x 50 ml) e secado (Na_2SO_4). Após a evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em tolueno: etanol (1:1, em vol. cerca de 10 ml) e purificado através de cromatografia, usando uma coluna (200 g) de sílica gel (Merck 60) com tolueno como o eluente. Após a eluição dos três primeiros compostos, o eluente é alterado para tolueno: acetato de etila (2: 1, em vol.).

O quinto composto eluído é coletado e secado sob alto vácuo para fornecer o produto como um sólido violeta.

RMN ^1H : δ H (300 MHz, d₆-acetona): 0,85 (t, ^3J 7,5 Hz, 3H), 1,20 – 1,60 (m, 18 H), 1,50 (quint. ^3J 7,5 Hz, 2H), 1,80 (quint., ^3J 7,5 Hz, 2H), 4,14 (t, ^3J 7,5 Hz, 2H), 7,20 (d, ^3J 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, ^3J 8,5 Hz, 6H), 8,00 – 8,15 (m, 8 H), 8,80 – 9,10 (m, 8H).

COMPOSTO 41

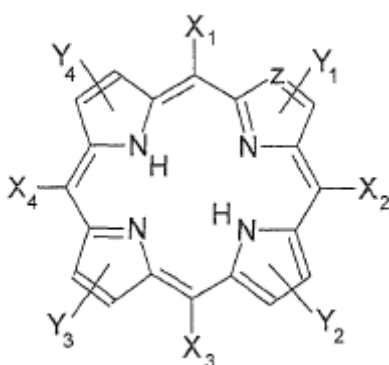
Tricloreto de 5-(4-tridecilóxi-fenil)-10, 15, 20-tris-[4-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-porfirina



O composto 40 (50 mg, 0,057 mmol) e brometo de (1-bromopropil)-trimetilamônio (210 mg, 0,8 mmol) são dissolvidos e K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) é suspenso em DMF (20 ml). A mistura da reação vigorosamente agitada é aquecida a 50°C durante 18 horas. Após a remoção de DMF, o resíduo é dissolvido em metanol (5 ml) e aplicado a um chumaço (2 cm de espessura) de sílica gel) que é lavado com metanol (cerca de 1000 ml) e então eluído com ácido acético: metanol: água (3: 2: 1, em vol.). Após a evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em metanol e adicionalmente purificado através de cromatografia em uma coluna (2,5 x 40 cm) de Sephadex LH- 20, que é eluída com n-butanol: água: ácido acético (4:5:1, em vol., fase superior). Após a remoção do solvente, o resíduo é dissolvido em metanol e passado através de uma coluna curta (3,5 x 20 cm) de resina de troca aniônica (Amberlite IRC 400, forma cloreto). Após a evaporação do

REIVINDICAÇÕES

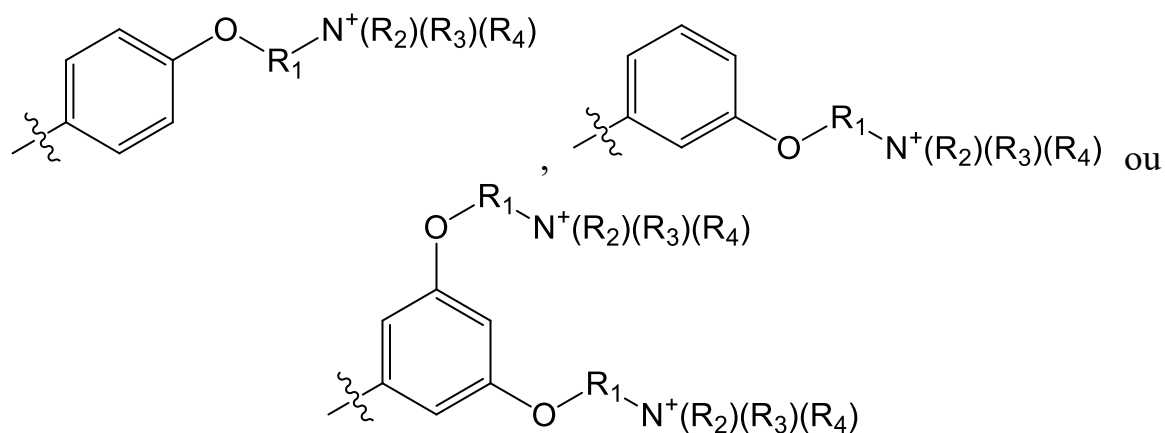
1. Uso de um composto de fórmula I abaixo caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento na forma de loção, creme, gel, unguento, pó fino, pastilha, inalador de pó seco, spray de aerossol, comprimido, cápsula, óvulo, elixir, suspensão ou uma suspensão micronizada em solução estéril isotônica e com pH ajustado para o tratamento profilático e/ou terapêutico de infecções bacterianas, em que o referido medicamento não é exposto a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultrassom de terapia sonodinâmica:



I

em que:

X_1 , X_2 , X_3 e X_4 representam independentemente um átomo de hidrogênio, uma porção lipofílica, um grupo alcarila, um grupo fenila, ou um grupo catiônico da fórmula que se segue:



em que:

R_1 representa alquilenos inferior; e

R_2 , R_3 e R_4 representam independentemente alquila inferior, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de $NR_{10}R_{11}$ e $N^+R_{12}R_{13}R_{14}$; e

Z é $-CH$;

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 estão ausentes; e

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} e R_{14} representam independentemente alquila inferior;

em que cada alcarila é um grupo arila substituído por um grupo alquila inferior;

em que cada grupo alquila inferior ou alquilenos é uma alquila ou alquilenos C_1 - C_{12} linear ou ramificado, cíclico ou acíclico, que pode ser interrompido por não mais do que 5 átomos de oxigênio;

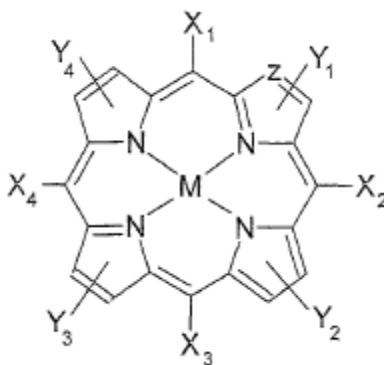
em que cada arila é um grupo aromático carbocíclico de seis a dez membros;

em que a porção lipofílica é um grupo alquila saturado de cadeia linear de fórmula $-(CH_2)_pCH_3$, em que “p” é um inteiro entre 1 e 22;

contanto que pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um grupo catiônico como acima definido e pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 é um átomo de hidrogênio.

2. Uso de um composto de fórmula II abaixo caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento na forma de loção, creme, gel, unguento, pó fino, pastilha, inalador de pó seco, spray de aerossol, comprimido, cápsula, óvulo, elixir, suspensão ou uma suspensão micronizada em solução estéril isotônica e com pH ajustado para o tratamento profilático e/ou terapêutico de infecções bacterianas, em que o referido medicamento não é exposto a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultrassom de terapia sonodinâmica:

3



II

em que M é um elemento metálico ou um elemento metalóide;

e X₁, X₂, X₃ e X₄, Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ e Z são como definidos na reivindicação 1.

3. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto exibe atividade antimicrobiana na ausência de irradiação com uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou uma fonte de ultrassom.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que M é um elemento metálico divalente ou trivalente.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de que M é selecionado a partir de Zn (II), Cu (II), La (III), Y (III), In (III), Cd (II), Mg (II), Al (III), Ru, Ni (II), Mn (III), Fe (III) e Pd (II).

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que M é um elemento metalóide, por exemplo silício (Si) ou germânio (Ge).

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₁ é um grupo um alquilenos inferior não-substituído.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁ é $-(CH_2)_m-$ e “m” é um inteiro entre 1 e 10.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que “m” é 3.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R₂, R₃ e/ou R₄ são grupos alquila inferiores.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R₂, R₃ e/ou R₄ são grupos alquila inferiores não substituídos.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R₂, R₃ e R₄ é um grupo alquila que é substituído por um grupo amina primário, secundário ou terciário de fórmula -NR₁₀R₁₁ ou por um grupo amônio quaternário de fórmula -N⁺R₁₂R₁₃R₁₄.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R₁ é -(CH₂)₃-, R₂ e R₃ são CH₃ e R₄ é -(CH₂)₃-N(CH₃)₂.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R₁ é -(CH₂)₃-, e R₂, R₃ e R₄ são, cada qual, CH₃.

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R₁ é -(CH₂)₃-, e R₂, R₃ e R₄ são, cada qual, C₂H₅.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o composto compreende dois grupos catiônicos, como definido na reivindicação 1, em lados opostos do anel porfirina, isto é, nas posições do anel 5 e 15 ou nas posições do anel 10 e 20.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que X₁ e X₃ são um átomo de hidrogênio, uma porção lipofílica, um grupo alcarila ou um grupo fenila e X₂ e X₄ são grupos catiônicos, como definido na reivindicação 1, ou vice-versa.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

16, caracterizado pelo fato de que o composto compreende dois grupos catiônicos, como definido na reivindicação 1, em posições adjacentes do anel porfirina, isto é, nas posições do anel 5 e 10, ou nas posições do anel 10 e 15, ou nas posições do anel 15 e 20 ou nas posições do anel 20 e 5.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que X_1 e X_2 são hidrogênio e X_3 e X_4 são grupos catiônicos, ou X_2 e X_3 são hidrogênio e X_4 e X_1 são grupos catiônicos, como definido na reivindicação 1.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é uma porção lipofílica.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que “p” está entre 1 e 18.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que nenhum de X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é uma porção lipofílica.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o composto é solúvel em água.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5, 15-bis-(4-{3- [(3- dimetilamino-propil)-dimetil- amônio]-propil-óxi}-fenil)-porfirina.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5,15-bis-[4-(3-trietilamônio-propilóxi)-fenil] porfirina.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5, 15-bis-[3-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-porfirina.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5,15-bis-[4-(3-trimetilamônio-

propilóxi)-fenil]-porfirina.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5-[3,5-bis-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-15-undecil-porfirina.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é cloreto de 5-{4-[3-dimetil-(3-dimetilaminopropil)-amônio-propil-óxi]-fenil}-15- (4-dodecilóxi-fenil)-porfirina.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5,15- bis-[3-(3-trimetilamônio-propilóxi)-fenil]-10-undecil-porfirina.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5- {4- [3-dimetil- (3- trimetilamônio-propil)-amônio-propilóxi]-fenil}-15- (4-dodecilóxi-fenil)-porfirina.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é dicloreto de 5-[4- (3- dimetildecil-amonio-propilóxi)-fenil]-15-{4-[3-di-metil-(3-dimetilaminopropil)-amônio-propilóxi]-fenil}-porfirina.

33. Uso de um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

triclreto de 3-[(3-[(3-{4- [15-(4-dodecilóxi-fenil)-porfirin-5-il]-fenóxi}-propil)-dimetil-amônio]-propil} dimetil-amônio)-propil]-trimetil-amônio;

uma forma metalatada do mesmo em que o composto compreende um elemento metálico quelado ou elemento metaloide,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento na forma de loção, creme, gel, unguento, pó fino, pastilha, inalador de pó seco, spray de aerossol, comprimido, cápsula, óvulo, elixir, suspensão ou uma suspensão micronizada em solução estéril isotônica e com pH ajustado para o tratamento profilático e/ou terapêutico de infecções

bacterianas, em que o referido medicamento não é exposto a uma fonte de luz de terapia fotodinâmica ou a uma fonte de ultrassom de terapia sonodinâmica.

34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 33, caracterizado pelo fato de que o composto está em uma forma metalada.

35. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que o composto é substancialmente não-tóxico para células de mamíferos.

36. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o medicamento destina-se à administração oral.

37. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o medicamento destina-se à administração parenteral.

38. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o medicamento destina-se à administração tópica.

39. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que as bactérias são resistentes a um ou mais dos agentes antibióticos convencionais.

40. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que as bactérias estão sobre uma superfície inacessível à luz ou em uma área inacessível à luz.

41. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que a infecção bacteriana é uma infecção sistêmica.

42. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que o medicamento se destina à prevenção e/ou tratamento de infecção dermatológica.

43. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que o medicamento se destina à prevenção e/ou

tratamento de uma infecção pulmonar.

44. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que o medicamento se destina à prevenção e/ou tratamento de infecção de ferida e/ou úlceras.

45. Método para exterminar microrganismos *in vitro*, caracterizado pelo fato de que compreende contatar os microrganismos com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, em que o método não compreende expor o composto a um estímulo que ative a atividade antimicrobiana.

FIGURA 1

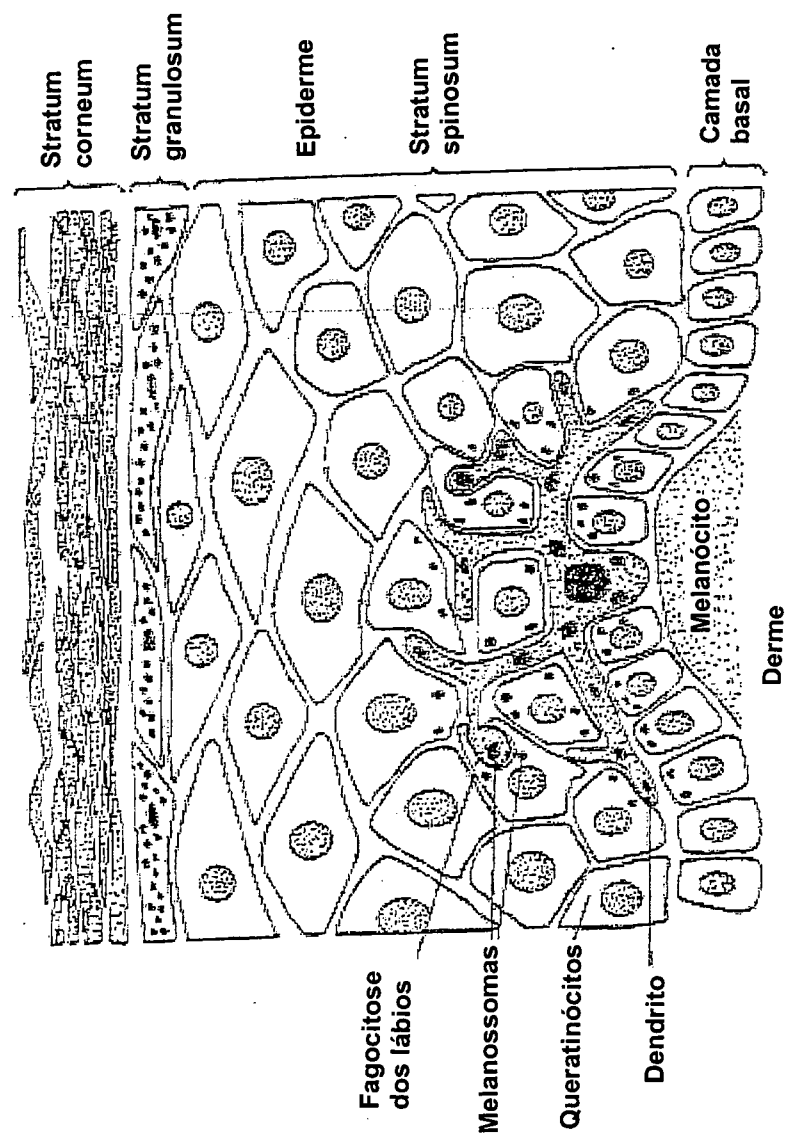


FIGURA 2

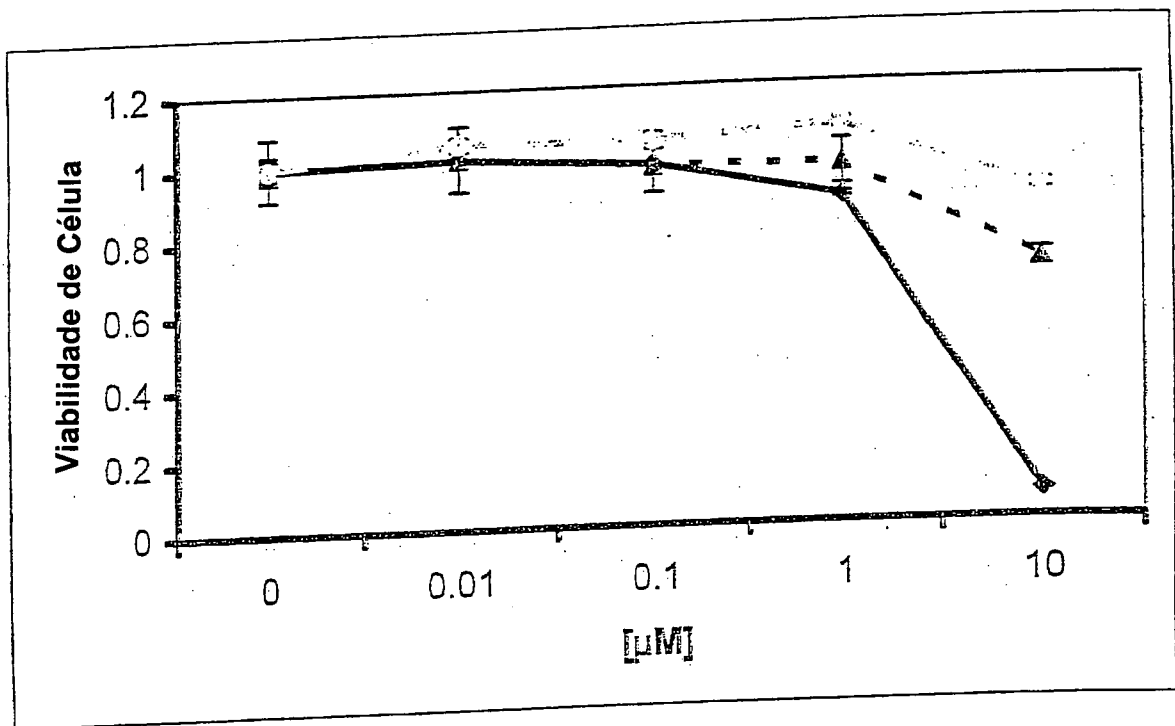


FIGURA 3

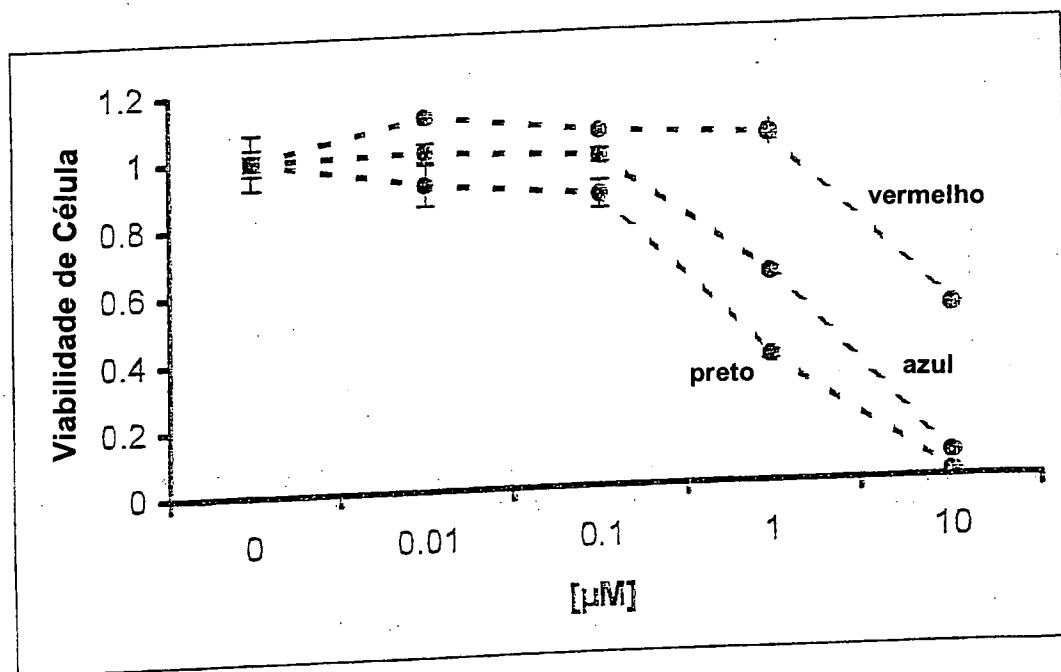


FIGURA 4A

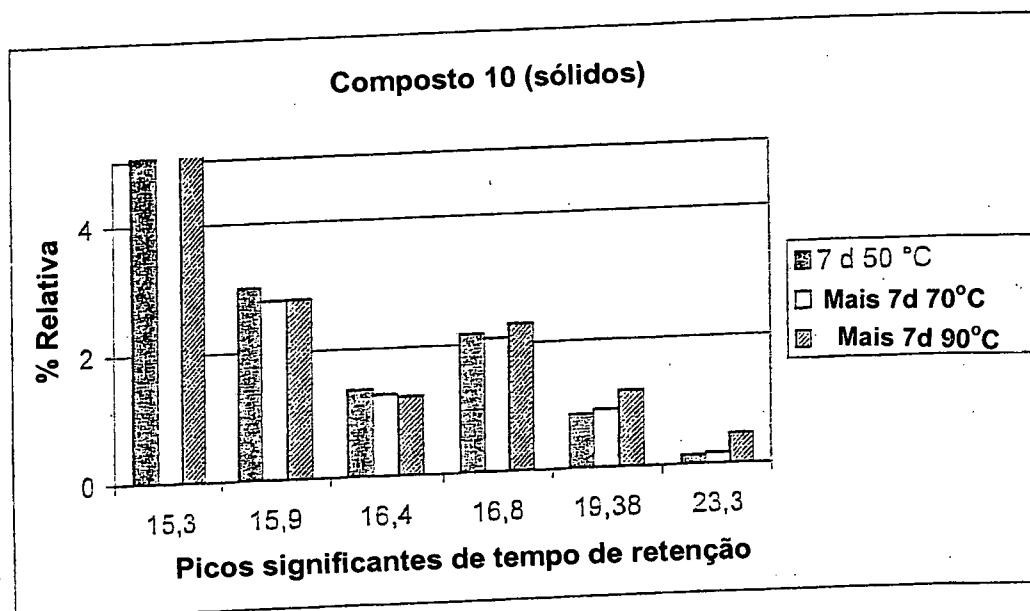


FIGURA 4B

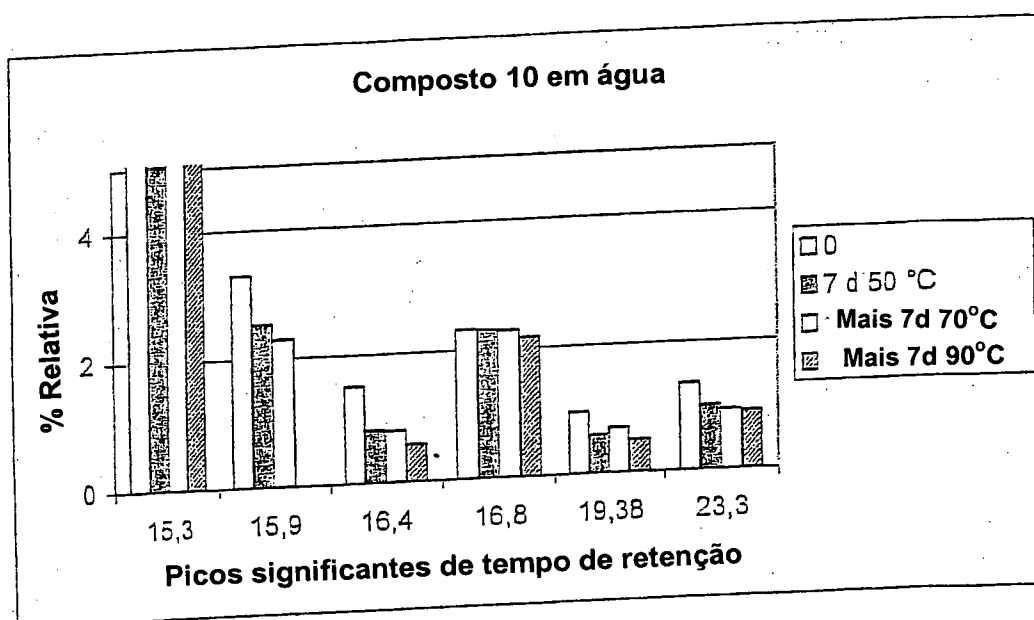


FIGURA4C

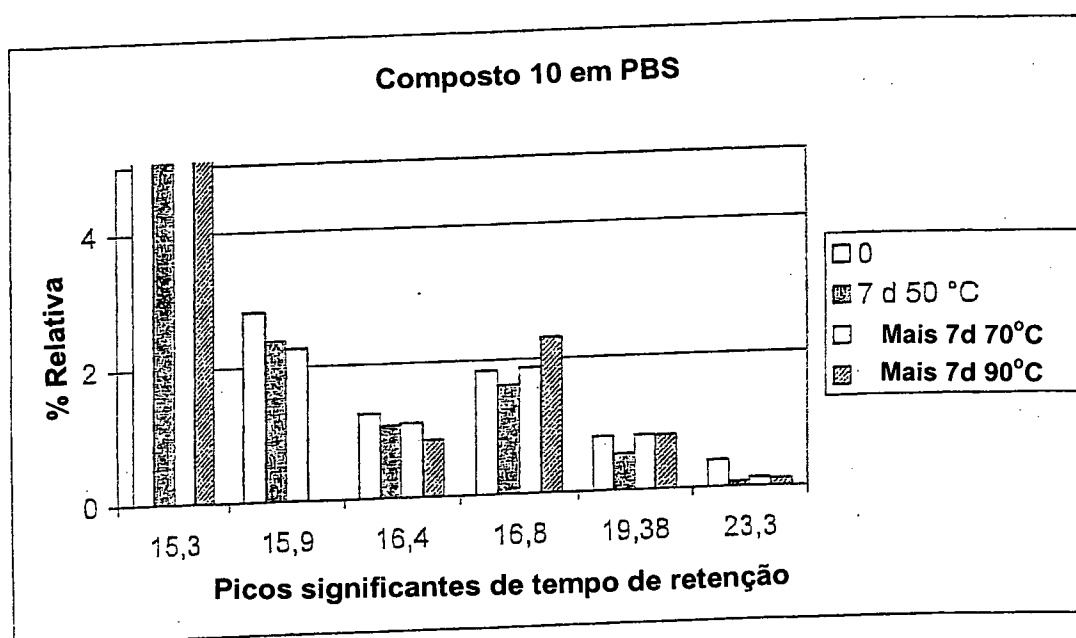


FIGURA 5

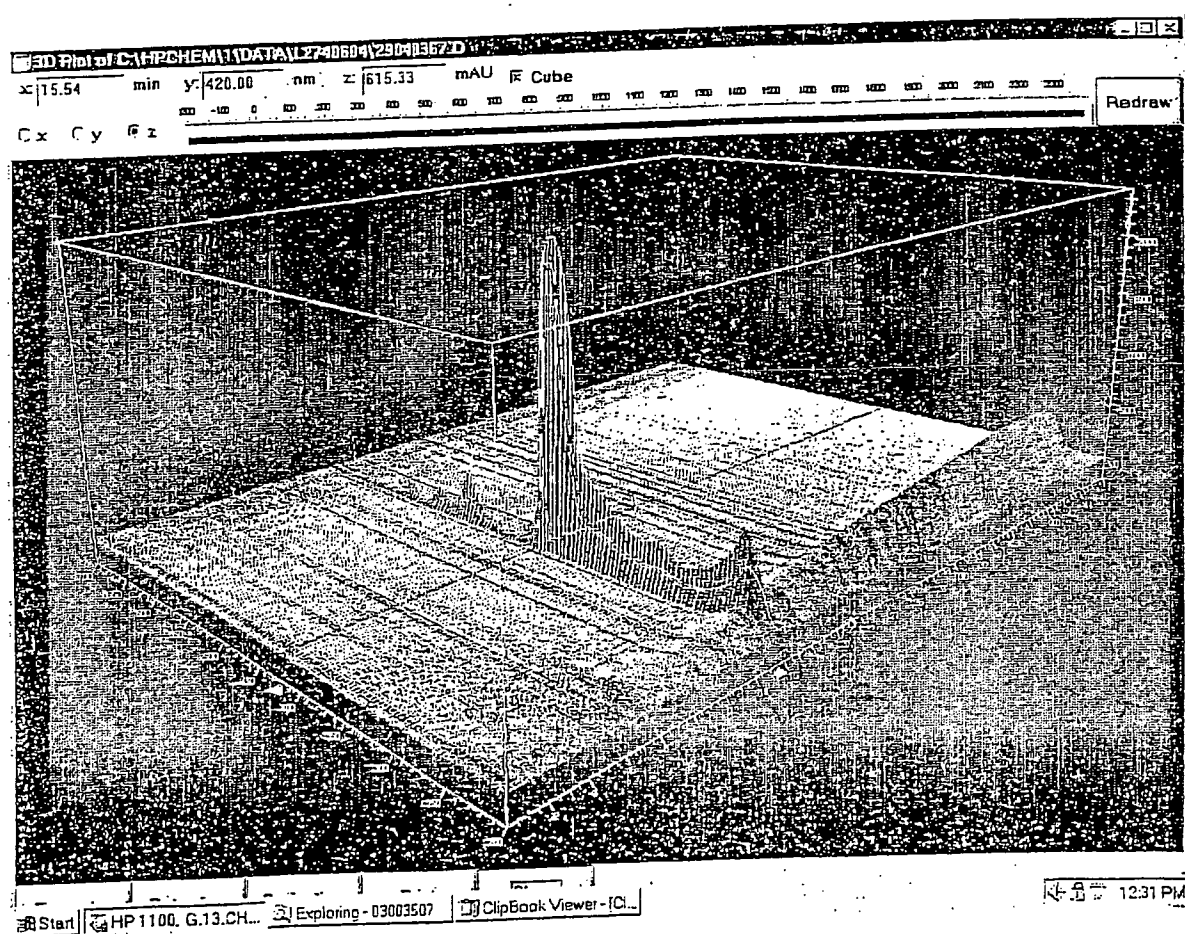


FIGURA 6A

Composto 1

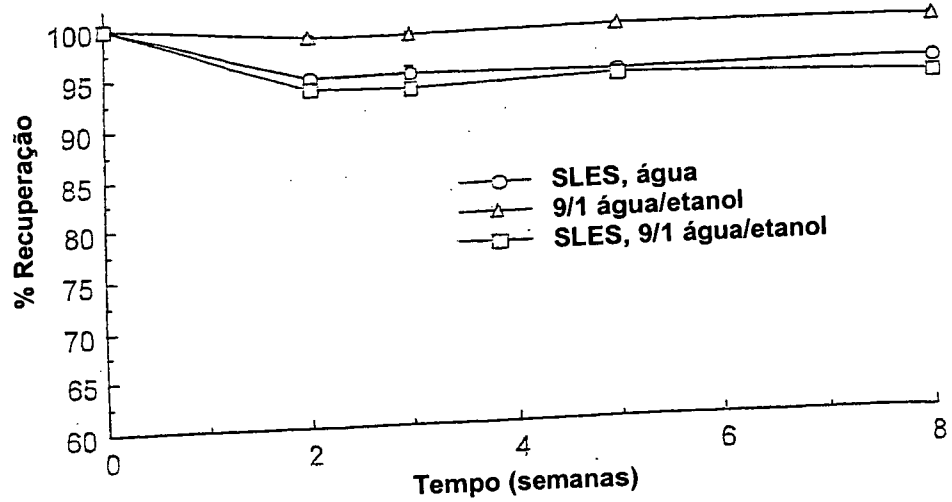


FIGURA 6B

Composto 8

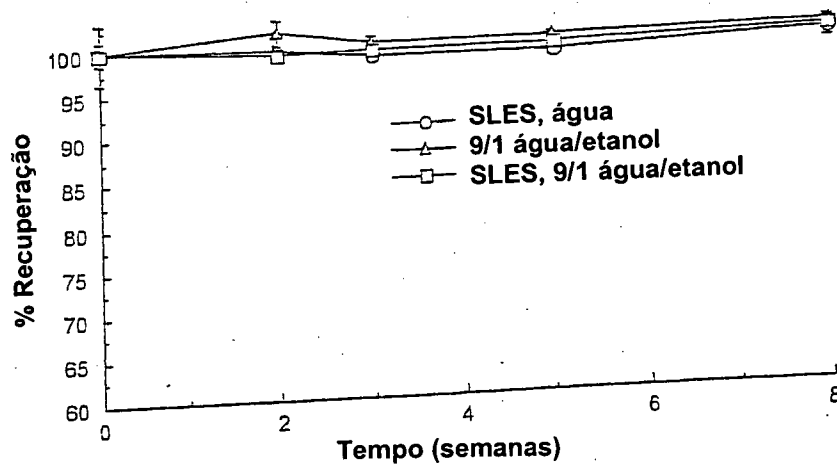


FIGURA 6C

Composto 12

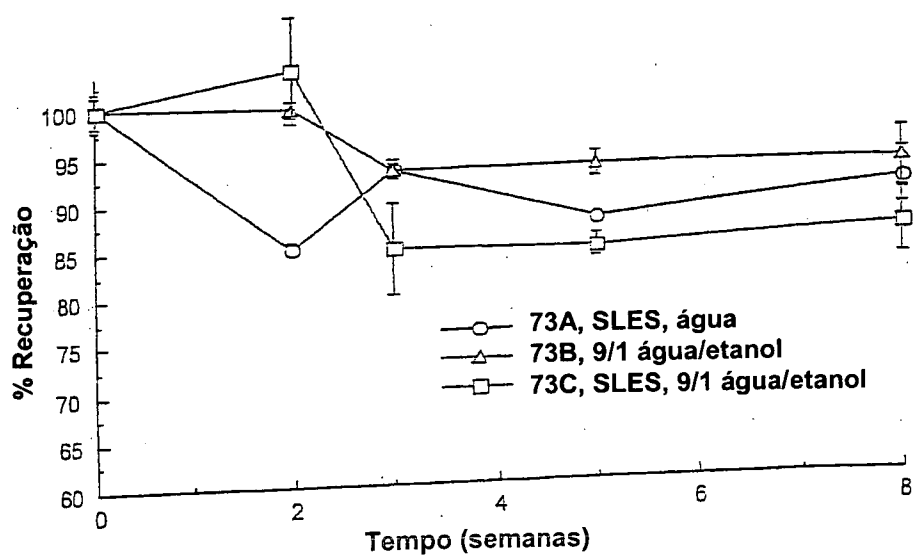


FIGURA 6D

Composto 10

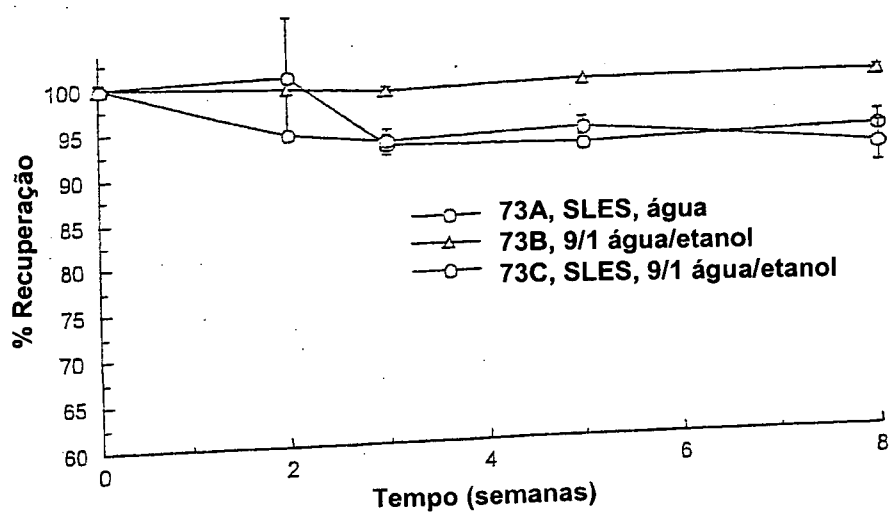


FIGURA 7A

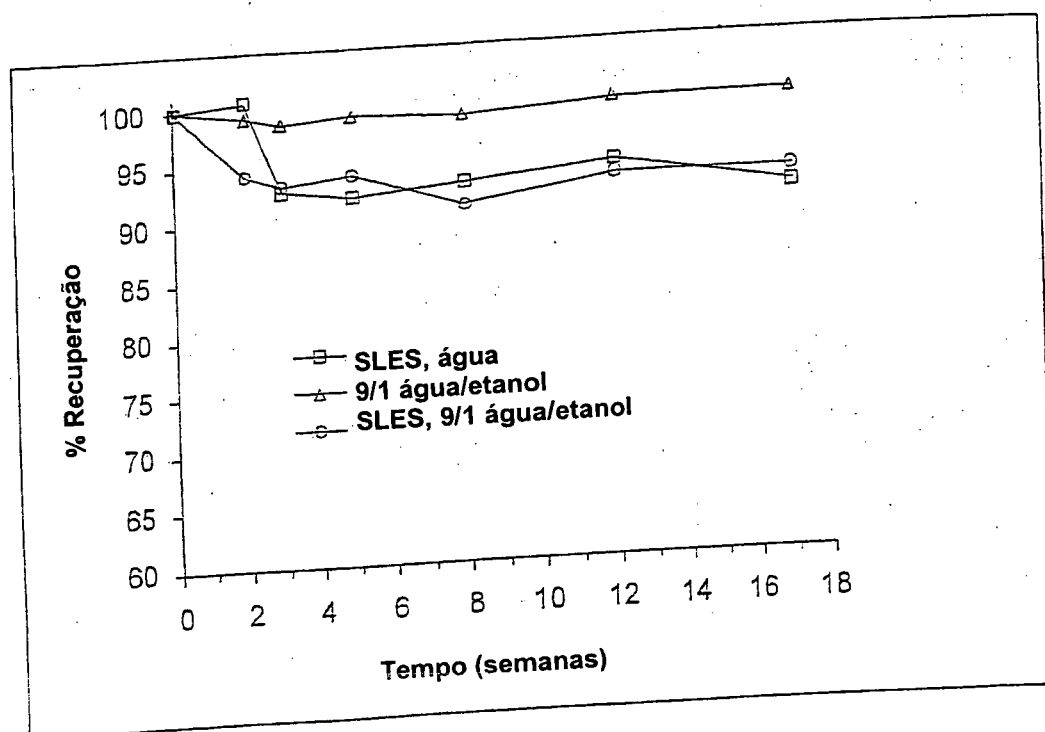


FIGURA 7B

