

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

(22) Data de pedido: <b>2001.04.13</b>	(73) Titular(es): <b>TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION BROAD STREET AND MONTGOMERY AVENUE PHILADELPHIA, PA 19122</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2000.04.14 US 197849 P 2000.09.22 US 234707 P 2001.02.27 US 271640 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2003.05.02</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.06.12 170/2013</b>	(72) Inventor(es): <b>PREMKUMAR E. REDDY</b> <b>US</b> <b>RAMANA M.V. REDDY</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>CÁTIA CRISTIANA JORGE RIBEIRO LARGO DE SÃO DOMINGOS, 1 2910-092 SETÚBAL</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **BENZILSULFÓNICOS DE ESTIRILO SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS**

(57) Resumo:

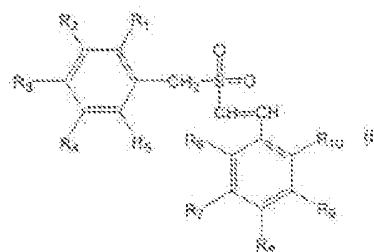
BENZILSULFÓNICOS DE ESTIRILO DA FÓRMULA (I) SÃO ÚTEIS COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS, INCLUINDO, POR EXEMPLO, AGENTES ANTICANCERÍGENOS. NA REFERIDA FÓRMULA, (A) (I) PELO MENOS TRÊS DOS R1, R2, R3, R4 E R5 SÃO SELECIONADOS DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, C1 e C6 ALCOXI, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 - C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL, E O EQUILÍBRIO DOS REFERIDOS R1, R2, R3, R4 E R5 É SELECIONADO DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 e C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL; E (II) R6, R7, R8, R9 E R10 SÃO SELECIONADOS DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, C1 e C6 ALCOXI, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 e C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL; OU (B) (I) PELO MENOS TRÊS DE R6, R7, R8, R9 E R10 SÃO SELECIONADOS DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 e C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL, E O EQUILÍBRIO DOS REFERIDOS R6, R7, R8, R9 E R10 É SELECIONADO DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 e C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL; E (II) R1, R2, R3, R4 E R5 SÃO SELECIONADOS DE FORMA INDEPENDENTE A PARTIR DO GRUPO QUE CONSISTE EM HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, C1 e C6 ALQUILO, NITRO, CIANO, CARBOXIL, HIDROXIL, FOSFONATO, AMINO, SULFAMIL, ACETOXI, DIMETILAMINO (C2 e

C6 ALCOXI) E TRIFLUOROMETIL; OU UM SEU SAL FARMACOLOGICAMENTE ACEITE.

## RESUMO

Os benzilsulfônicos de estirilo da fórmula (I) são úteis como agentes antiproliferativos, incluindo, por exemplo, agentes anticancerígenos. Na referida fórmula, (a) (i) pelo menos três dos R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e o equilíbrio dos referidos R1, R2, R3, R4 e R5 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e (ii) R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou (b) (i) pelo menos três de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e o equilíbrio dos referidos R6, R7, R8, R9 e R10 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e (ii) R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi,

dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.



## Descrição

### BENZILSULFÓNICOS DE ESTIRILO SUBSTITUÍDOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PROLIFERATIVOS

#### Campo da Invenção

A invenção refere-se a composições e métodos para o tratamento de cancro e outros distúrbios proliferativos.

#### Antecedentes da Invenção

Os sinais extracelulares recebidos em receptores transmembranares são retransmitidos para as células através dos caminhos da transdução de sinais (Pelech *et al.*, Science 257: 1335 (1992)) que têm estado implicados numa grande variedade de processos fisiológicos, tais como proliferação celular, diferenciação ou apoptose (Davis *et al.*, J. Biol. Chem. 268: 14553 (1993)). A cascata de Quinase Proteica Activada por Mitogénios (MAPK) é um sistema de sinalização importante através do qual as células transduzem estímulos extracelulares para as reacções celulares (Nishida *et al.*, Trends Biochem. Sci. 18: 128 (1993); Blumer *et al.*, Trends Biochem. Sci. 19: 236 (1994)). Muitos passos desta cascata são conservados, e já foram descobertos homólogos de quinases MAP em diferentes espécies.

Em células de mamíferos, as quinases reguladas por sinais extra-celulares (ERKs), ERK-1 e ERK-2 são os elementos arquétipos e os mais bem estudados da família MAPK, em que todos têm a característica única de serem activados pela fosforilação em resíduos de treonina (Thr) e tirosina (Tyr) através de uma quinase de especificidade dual a montante (Posada *et al.*, Science 255: 212 (1992); Biggs III *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 6295 (1992); Garner *et al.*, Genes Dev. 6: 1280 (1992)).

Estudos recentes identificaram um subgrupo adicional de MAPKs, conhecido como c-Jun NH<sub>2</sub>- terminal de quinases 1 e 2 (JNK-1 e JNK-2), que têm diferentes especificidades de substratos e são regulados por diferentes estímulos (Hibi *et al.*, Genes Dev. 7: 2135 (1993)). Os JNKs são elementos da classe de quinases proteicas activadas por stress (SPKs). SPKs já mostraram ser activados através do tratamento de células com radiação UV, citocinas pro-inflamatórias e stress ambiental (Derijard *et al.*, Cell 1025 (1994)). A JNK activada liga-se à extremidade de amino da proteína c-Jun e aumenta a actividade de transcrição da proteína através da fosforilação a ser63 e ser73 (Adler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 5341 (1992); Kwok *et al.*, Nature 370: 223 (1994)).

A análise da sequência primária deduzida dos JNKs indica que eles são relacionados de forma afastada dos ERKs (Davis, *Trends Biochem. Sci* 19: 470 (1994)). Tanto os ERKs como os JNKs são fosforilados em Tyr e thr em reacção aos estímulos externos que resultam da sua activação (Davis, *Trends Biochem. Sci* 19: 470 (1994)). Os locais de fosforilação (Thr e Tyr), que têm um papel crítico na sua

activação são conservados entre ERKs e JNKs (Davis, *Trends Biochem. Sci* 19: 470 (1994)). No entanto, estes locais de fosforilação estão localizados dentro de motivos de fosforilação duais distintos: Thr-Pro-Tyr (JNK) e Thr-Glu-Tyr (ERK). A fosforilação dos MAPKs e dos JNKs através de um sinal externo envolve frequentemente a activação de quinases de tirosina proteicas (PTKs) (Gille et al., *Nature* 358: 414 (1992)), o que constitui uma grande família de proteínas que englobam vários receptores do factor de crescimento e outras moléculas de transdução de sinais.

As quinases de tirosina proteicas são enzimas que catalisam uma reacção química bem definida: a fosforilação de um resíduo da tirosina (Hunter et al., *Annu Rev Biochem* 54: 897 *Annu Ver Biochem* 54: 897 (1985)). As quinases de tirosina receptoras, em particular, são alvos atraentes para a concepção de medicamentos, uma vez que os bloqueadores para o domínio do substrato destas quinases vão provavelmente produzir um agente antiproliferativo selectivo e eficaz. O uso potencial de bloqueadores da quinase tirosina proteica como agentes antiproliferativos foi reconhecido logo em 1981, quando se sugeriu a quercetina como um bloqueador PTK (Graziani et al., *Eur. J. Biochem.* 135: 583 - 589 (1983)).

O caminho MAPK mais conhecido envolve quinases reguladoras de sinais extracelulares que constituem a cascata de quinase Ras/ Raf/ MEK/ ERK (Boudewijn et al., *Trends Biochem. Sci.* 20, 18 (1995)). Assim que este caminho é activado por diferentes estímulos, o MAPK fosforiza uma variedade de proteínas incluindo vários factores de transcrição que se deslocam para o núcleo de proteínas e

activam a transcrição de genes. A regulação negativa deste caminho poderia impedir a cascata destas ocorrências.

A Patente WO 01/ 26645 descreve a administração de certas sulfonas  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturadas para a proteção de células normais dos efeitos secundários citotóxicos da quimioterapia anticancro com inibidores de ciclo miótico celular de fase ou inibidores de topoisomerase. A Patente WO 00/ 59494 descreve certos compostos de benzilsulfónico de estirilo úteis como agentes anticancerígenos. A Patente WO 99/18068 descreve certos compostos de benzilsulfónico de estirilo como agentes anticancerígenos.

O que é necessário são novos agentes quimioterapêuticos anticancerígenos que tenham como alvo o receptor da quinases de tirosina e que impeçam a cascata de quinase Ras/ Raf/ MEK/ ERK. As oncoproteínas em geral, e as proteínas de transdução em particular, têm a probabilidade de serem alvos mais selectivos para a quimioterapia porque representam uma subclasse de proteínas cujas actividades são essenciais para a proliferação celular e porque as suas actividades são grandemente ampliadas em doenças proliferativas.

O que também é necessário são novos agentes antiproliferativos celulares e terapêuticas em particular que sejam altamente selectivos a eliminar células proliferativas, tais como células de tumores, mas não as células normais.

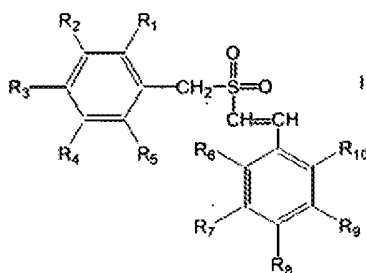


## Resumo da Invenção

É um objecto da invenção fornecer compostos, composições e métodos para o tratamento do cancro e outras doenças proliferativas. Os compostos biologicamente activos têm a forma de benzilsulfónico de estirilo.

É um objecto da invenção fornecer compostos, composições que são selectivos a eliminar células de tumores mas não células normais.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, são fornecidos novos compostos de acordo com a fórmula I:



em que:

(a) (i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil,

hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

Ou

(b) (i)  $R_6$ ,  $R_8$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e  $R_7$  e  $R_9$  são hidrogénio; e

(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

Ou

(c) (i) pelo menos quatro de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e o restante dos referidos  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

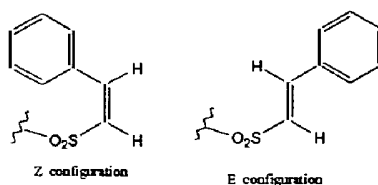
(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Os benzilsulfónicos de estirilo são caracterizados pelo isomerismo cis-trans que resulta da presença de uma ligação dupla. Os compostos são nomeados de acordo com o sistema de Cahn- Ingold- Prelog, the IUPC 1974 Recommendations, Secção

E: Stereochemistry, in *Nomenclature of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4<sup>a</sup> ed., 1992, p. 127 - 138. As relações estéricas à volta de uma ligação dupla são designadas de "Z" ou "E". Ambas as configurações estão incluídas no âmbito da presente invenção.



Numa realização, os novos compostos têm a configuração E, em que:

(i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  não sejam hidrogénio; e

(iii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Como opção,  $R_3$  é C1 - C6 alcoxi, pelo menos dois de  $R_1$ ,  $R_2, R_4$  e  $R_5$  são C1 - C6 alcoxi e os restantes de  $R_1$ ,  $R_2, R_4$  e  $R_5$  são hidrogénio; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Numa outra realização, os novos compostos têm uma configuração em E, em que:

(a)(i)  $R_6$ ,  $R_8$  e  $R_{10}$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e  $R_7$  e  $R_9$  são hidrogénio;

(ii)  $R_1$ ,  $R_2, R_4$  e  $R_5$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(a)(i) pelo menos quatro de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que

consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

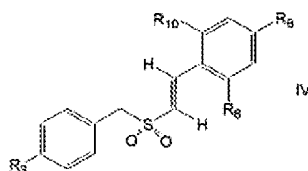
(iii) R<sub>3</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

R<sub>3</sub> pode ser C1 - C6 alcoxi, ou R<sub>3</sub> pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em nitro, ciano, C1 - C6 alcoxi, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são hidrogénio.

Como alternativa, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são halogéneo, iguais ou diferentes; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio,

halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi; e R<sub>3</sub> é C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi. Como opção, R<sub>3</sub> é C1 - C3 alcoxi.

Numa sub-realização preferida, os compostos têm a fórmula IV:



em que R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; R<sub>8</sub> é seleccionado de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e R<sub>6</sub> e R<sub>10</sub> são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alcoxi, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi); ou um seu sal farmacologicamente aceite. R<sub>6</sub> e R<sub>10</sub> são de preferência C1 - C6 alcoxi. De acordo com uma outra realização, o composto tem uma configuração em Z. Assim, na fórmula I,

(i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil,

fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> não sejam hidrogénio; e

(iii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Em algumas dessas realizações com um composto com uma configuração em Z, o núcleo do benzil é tri-substituído com C1 - C6 alcoxi, ou seja, dois dos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são hidrogénio e três dos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Em algumas realizações, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são halogéneo; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Em algumas realizações,

(a) (i) R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>10</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e R<sub>7</sub> e R<sub>9</sub> são hidrogénio;

(ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 -



C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(a) (i) pelo menos quatro de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e os restantes dos referidos R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6

alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Em algumas dessas realizações,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são halogéneo, iguais ou diferentes; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Nestas realizações,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  podem ser selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, e  $R_3$  é C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, e como opção, dois de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são hidrogénio, ou  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são hidrogénio.

Como opção, nesta realização,  $R_3$  é C1 - C6 alcoxi.

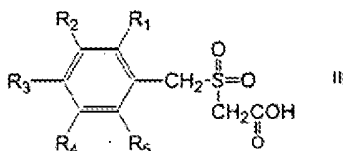
De acordo com um segundo aspecto da invenção, fornece-se uma composição farmacológica que compreende um portador farmacologicamente aceite e um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite, de acordo com o primeiro aspecto da invenção.

De acordo com um terceiro aspecto da invenção, fornece-se um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite, de acordo com o primeiro aspecto da invenção, para uso em medicina.

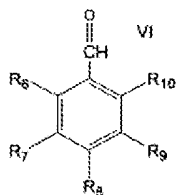
De acordo com um quarto aspecto da invenção, fornece-se o uso de um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite, de acordo com o primeiro aspecto da invenção, para a preparação de um medicamento para tratar um distúrbio proliferativo.

De acordo com um quinto aspecto da invenção, fornece-se um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite, de acordo com o primeiro aspecto da invenção, para uso no tratamento de doenças proliferativa.

De acordo com um sexto aspecto da invenção, fornece-se um processo para a preparação de um composto de acordo com a fórmula I, em que o composto tem uma configuração em E ao condensar a fórmula III



com um composto da fórmula VI



em que

(a) (i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  não sejam hidrogénio; e

(iii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(a) (i)  $R_6$ ,  $R_8$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e  $R_7$  e  $R_9$  são hidrogénio; e

(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

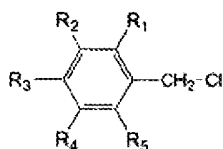
(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(a) (i) pelo menos quatro de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e os restantes dos referidos  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

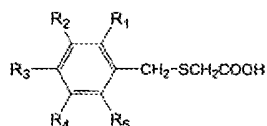
(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

O composto da fórmula III pode ser preparado, por exemplo, fazendo reagir glicolato de sódio com um composto de cloreto de benzil da fórmula:

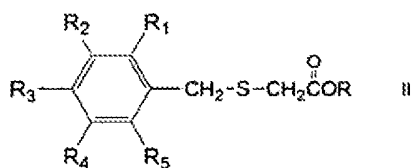


para formar um composto ácido acético benzílico da fórmula:



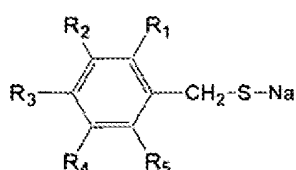
que é depois oxidado para formar um composto da fórmula III, em que  $R_1$  a  $R_5$  são definidos como anteriormente.

Como alternativa, o intermédio ácido acético benzílico é preparado fazendo reagir um composto da fórmula  $\text{HSCH}_2\text{COOR}$  em que R é C1 - C6 alquilo com o composto de cloreto de benzil referido anteriormente para formar um composto da fórmula II:

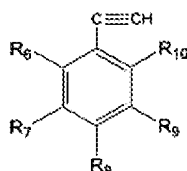


em que R é C1 - C6 alquilo, que é depois convertido para corresponder ao composto ácido acético benzílico através de hidrólise alcalina ou ácida.

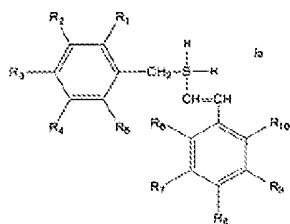
Um sétimo aspecto fornece um processo para a preparação de compostos, de acordo com a fórmula I com a configuração em Z, em que um benziltiolato de sódio da fórmula:



é reagido com um fenilacetileno da fórmula:



para formar um sulfeto de benzil Z- estirilo da fórmula Ia:



e oxidando o referido composto da fórmula IIa para formar um composto; em que:

(a) (i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil desde que pelo menos três de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  não sejam hidrogénio; e

(iii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(a) (i)  $R_6$ ,  $R_8$  e  $R_{10}$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil,  $R_7$  e  $R_9$  são hidrogénio;

(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 -



C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

ou

(a) (i) pelo menos quatro de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  são seleccionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii)  $R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

Também se fornece, como oitavo aspecto, um isómero óptico isolado do composto do terceiro aspecto da invenção. O termo "alquilo" individualmente ou como parte de outro substituinte significa, salvo indicação em contrário, um radical de hidrocarbono em cadeia recta ou ramificada, incluindo radicais di- e múltiplos, com o número de átomos de carbono designado (isto é, C1 - C6 significa um a seis carbonos) e inclui grupos de cadeias rectas ou ramificadas. O mais preferido é C1 - C3 alquilo, em particular etil e metil.

O termo "alcoxi" usado individualmente, ou em combinação com outros termos, significa, salvo indicação em contrário, um grupo alquilo com um número designado de átomos de carbono, tal como definido anteriormente, ligado às restantes moléculas através de um átomo de oxigénio, tais como, por exemplo, metoxi, etoxi, 1- propoxi, 2- propoxi e os homólogos e isómeros superiores.

"Dimetilamino (C2 - C6 alcoxi)" significa  $(CH_3)_2N (CH_2)_nO-$  em que  $n$  é 2, ou seja, o grupo é o grupo dimetilaminoetoxi:  $(CH_3)_2NCH_2CH_2O-$ .

"Halogéneo" significa fluorina, clorina, bromina ou iodina.

"Fosfonato" significa o grupo  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ .

"Sulfamil" significa o grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

Quando um substituinte no núcleo de benzil ou estirilo é um grupo alquilo ou alcoxi, a cadeia de carbono pode ser ramificada ou recta, sendo de preferência, recta. De preferência, os grupos alquilo e alcoxi compreendem C1 - C3 alquilo e C1 - C3 alcoxi, de maior preferência metil e metoxi.

"Substituído" significa que um átomo ou um grupo de átomos substituiu hidrogénio como o substituinte ligado a outro grupo.

"Sujeito" significa um animal ou um ser humano.

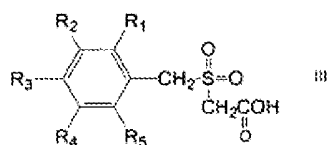
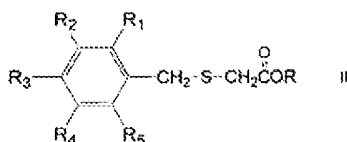
Também descrito aqui é um método para tratar um indivíduo de um distúrbio proliferativo, em particular cancro, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com a fórmula I ou um sal farmacologicamente aceite desses composto, individualmente ou em combinação com um portador farmacologicamente aceite.

Também descrito aqui é um método para inibir o crescimento de células de tumores num indivíduo que sofre de cancro, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma

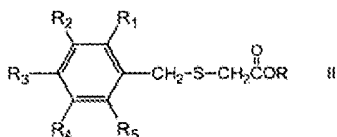
quantidade eficaz de um composto, de acordo com a fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceite desse composto, individualmente ou em combinação com um portador farmacologicamente aceite.

Também descrito aqui é um método para induzir a apoptose de células cancerígenas, por exemplo células de tumores, tumores num indivíduo que sofre de cancro, compreendendo a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceite desse composto, individualmente ou em combinação com um portador farmacologicamente aceite.

Numa outra realização, fornecem-se novos compostos que são úteis como intermediários na preparação de compostos da fórmula I. Os intermediários compreendem os compostos das fórmulas II e III:



Assim, num nono aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula II:

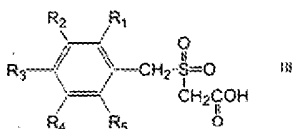


em que:

R é H ou C1 - C6 alquilo; e

pelo menos três de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

Num décimo aspecto, fornece-se um composto da Fórmula III:

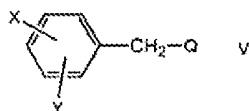


em que:

R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil,

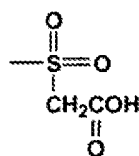
fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

pelo menos dois de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite. De acordo com outro aspecto, novos intermediários úteis na preparação dos compostos da fórmula I compreendem os compostos da fórmula 5



em que:

Q é



em que Y é hidrogénio e X é selecionado a partir do grupo que consiste em 4- hidroxil, 4- amino e 4- sulfamil.

## DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, alguns derivativos de benzilsulfónico de estirilo altamente substituídos, e seus sais farmacologicamente aceites, matam de forma selectiva vários tipos de células de tumores sem matar as células normais.

Pelo menos um dos núcleos aromáticos benzil ou estirilo é pelo menos tri-substituído. "Substituído" neste contexto significa que um átomo ou um grupo de átomos substituiu hidrogénio como o substituinte ligado a um átomo de carbono anelar aromático.

De acordo com algumas realizações, os núcleos aromáticos de benzil e/ ou estirilo são tri-substituídos, ou seja, apenas dois de  $R_1$  a  $R_5$  são hidrogénio, e/ ou apenas dois de  $R_6$  a  $R_{10}$  são hidrogénio. A seguir apresentam-se combinações representativas de substituintes no Quadro 1:

Quadro 1: Tri-substituição

a	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo
b	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alquilo
c	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alcoxi
d	Halogéneo	Halogéneo	nitro
e	Halogéneo	Halogéneo	Carboxil
f	Halogéneo	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo

g	Halogéneo	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi
h	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo
I	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi
J	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo	Nitro
k	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi	Nitro

Desde que nestas realizações, R<sub>3</sub> não seja hidrogénio.

De acordo com algumas realizações, os núcleos aromáticos de benzil e/ ou estirilo são tetra-substituídos, ou seja, apenas um de R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> é hidrogénio, e/ ou apenas um de R<sub>6</sub> a R<sub>10</sub> é hidrogénio. A seguir apresentam-se combinações representativas de substituintes no Quadro 2:

Quadro 2: Tetra-substituição

a	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo
b	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alquilo
c	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alcoxi
d	Halogéneo	Halogéneo	Halogéneo	nitro
e	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo
f	Halogéneo	Halogéneo	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi
g	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo	C1 - C6 alquilo	nitro
h	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi	C1 - C6 alcoxi	nitro



Desde que nestas realizações,  $R_3$  não seja hidrogénio.

De acordo com outras realizações, o núcleo aromático de estirilo é penta-substituído, de preferência por halogéneo, de maior preferência com o mesmo halogéneo, por exemplo, penta-substituído por fluorina.

O padrão de substituição, no que respeita à posição dos substituintes nos núcleos de benzil ou estirilo pode compreender qualquer padrão de substituição. Por exemplo, a tri-substituição pode compreender a substituição nas posições 2, 3 e 4, as posições 2, 4 e 5, ou as posições 2, 4 e 6, por exemplo. Do mesmo modo, a substituição nas posições 2, 3, 4 e 5, ou as posições 2, 3, 5 e 6.

De acordo com certas realizações preferidas, a posição -4 do núcleo de estirilo é substituído, isto é,  $R_8$  não é hidrogénio. De preferência,  $R_8$  é halogéneo ou C1 - C6 alcoxi.

Sem pretender ficar preso a nenhuma teoria, crê-se que os compostos afectam o caminho da transdução do sinal MAPK, afectando por isso o crescimento e a viabilidade das células do tumor. Esta inibição do crescimento celular está associada com a regulação dos tipos ERK e JNK do MAPK. Sem pretender ficar preso a nenhuma teoria, os sulfónicos de estirilo da presente invenção podem bloquear a capacidade de fosforilação de ERK -2.

Os compostos da invenção já provaram conseguir inibir a proliferação das células de tumores através da indução da morte celular. Crê-se que os compostos são eficazes contra uma grande variedade de tipos de tumores, incluindo, mas não se limitando ao seguinte: mama, próstata, ovários, pulmões, colorectal, cerebral (isto é, glioma) e renal. Crê-se também que os compostos são eficazes contra células leucémicas. Os compostos não matam células normais em concentrações em que as células de tumores são mortas.

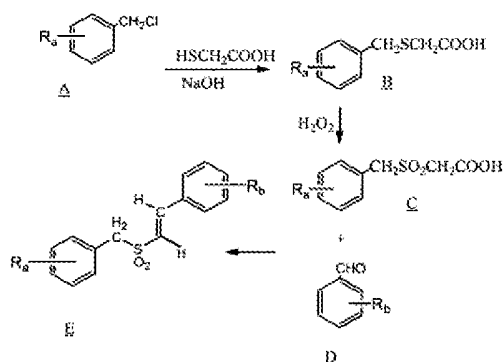
Crê-se também que os compostos são úteis no tratamento de distúrbios proliferativos não cancerígenos, incluindo, mas não se limitando ao seguinte: hemangiomatose em recém-nascidos, esclerose múltipla progressiva secundária, doença mielodegenerativa progressiva crônica, neurofibrose, ganglioneuromatose, formação de quelóides, doença dos ossos de Paget, doença fibroquística da mama, fibrose de Peyronie, fibrose de Dupuytren, restenose e cirrose.

O tratamento desta grande variedade de células de tumores com os compostos de benzilsulfônico de estirilo da invenção leva à inibição da proliferação das células e à indução da morte celular apótica.

As células de tumores tratadas com os compostos da invenção acumulam na fase G2/ M do ciclo celular. À medida que as células saem da fase G2/ M, parecem entrar em apoptose. O tratamento de células normais com sulfona de estirilo não leva à apoptose.

O (E) -estirilo benzilsulfônico pode ser preparado através da condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com ácidos acéticos de benzilsulfônico. O procedimento é descrito por Reddy et al., *Acta. Chim. Hung.* 115: 269 - 71 (1984); Reddy et al., *Sulfur Letters* 13: 83 - 90 (1991); Reddy et al., *Synthesis* No. 4, 322 - 323 (1984); e Reddy et al., *Sulfur Letters* 7: 43 - 48 (1987), estando as suas apresentações na totalidade incorporadas aqui como referência.

De acordo com o esquema 1 a seguir,  $R_a$  e  $R_b$  representam cada um desde zero a cinco substituintes no núcleo aromático representado. O ácido tioacético de benzil B é formado pela reação do tioglicolato de sódio e um cloreto de benzil A. O ácido tioacético de benzil B é depois oxidado com 30% de peróxido de hidrogénio para dar um ácido acético de benzilsulfônico C correspondente. A condensação do ácido acético de benzilsulfônico C com um aldeído aromático D através de uma reação de Knoevenagel na presença de benzilamino e ácido acético glacial produz o desejado benzilsulfônico de (E)- estirilo E.



Esquema 1

A seguir apresenta-se um procedimento de duas partes em pormenor para a preparação de benzilsulfónicos de (E)-estirilo, de acordo com o esquema anterior.

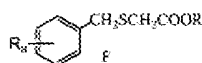
#### Procedimento Geral 1: Síntese do benzilsulfónico de (E)-estirilo

Parte A. Para uma solução de (8 g, 0,2 mol) hidróxido de sódio em metano (200 ml), adiciona-se lentamente ácido tioglicólico (0,1 mol) e a precipitação formada é dissolvida ao mexer-se os conteúdos do frasco. A seguir, adiciona-se faseadamente um cloreto de benzil (0,1 mol) apropriadamente substituído ou não substituído e a mistura de reação é refluída durante 2 - 3 horas. Os conteúdos arrefecidos são vertidos em gelo partido e neutralizados com ácido hidroclicórico diluído (200 ml). O ácido acético benzílico (0,1 mol) correspondente que daí resulta é sujeito a oxidação com 30% de peróxido de hidrogénio (0,12 mol) em ácido acético glacial (125 ml) ao refluir-se durante uma hora. Os conteúdos são arrefecidos e vertidos em gelo partido. O sólido separado é recristalizado a partir de água quente para dar o ácido acético de benzilsulfonil puro correspondente.

Parte B. Uma mistura de ácido acético de benzilsulfonil (10 mmol), um aldeído aromático apropriadamente substituído ou não substituído (10 mmol), e benzilamino (200 ml) é refluído em ácido acético glacial durante 2 - 3 horas. Os conteúdos são arrefecidos e tratados com éter frio (50 ml). Qualquer produto precipitado é separado através de filtração. O filtrado é diluído com mais éter e lavado

sucessivamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml), bisulfeto de sódio (20 ml), ácido hidrolórico diluído (20 ml) e finalmente com água (35 ml). A evaporação da camada etérica seca produz benzilsulfônicos como um material sólido.

De acordo com uma alternativa da Parte A, os ácidos acéticos de benzilsulfonil apropriados podem ser gerados através da substituição de um tioglicolato HSCH<sub>2</sub>COOR por um ácido tioglicólico, em que R é um grupo alquilo, habitualmente C1 - C6 alquilo. Isto conduz à formação do intermédio de alquilbenziltioacetato (F),



que é depois convertido no ácido tioacético de benzil B correspondente através de hidrólise alcalina ou ácida.

Os benzilsulfônicos de (Z)- estirilo são preparados através da adição nucleofílica do tiol apropriado ao fenilacetileno substituído com a subsequente oxidação do sulfeto resultante pelo peróxido de hidrogénio para produzir a benzilsulfónico de Z- estirilo.

O procedimento é descrito de forma geral por Reddy et al., *Sulfur Letters* 13: 83 - 90 (1991), estando a apresentação completa incorporada aqui como referência.

Na primeira fase da síntese, um benziltiolato de sódio substituído ou não substituído, preparado a partir de uma mercaptana benzil de sódio substituído ou não substituído, é permitido reagir com o fenilacetileno substituído apropriado levando à formação do Z- isómero puro do sulfeto de benzil de (Z)- estirilo substituído correspondente numa boa produção. No segundo passo da síntese, o sulfeto de benzil de (Z)- estirilo substituído intermédio é oxidado para a correspondente sulfona na forma de Z- isomérico puro através do tratamento com um agente de oxidação, tal como peróxido de hidrogénio.

A seguir vem um procedimento de síntese de em partes pormenorizado para preparar as benzilsulfónicos de (Z)- estirilo substituído. Deve ter-se em conta que pelo menos um do estireno inicial e da mercaptana benzil de sódio são pelo menos tri-substituídos, de modo a formar compostos de acordo com a fórmula I.

Procedimento Geral 2: Síntese das benzilsulfónicos de (Z)- estirilo

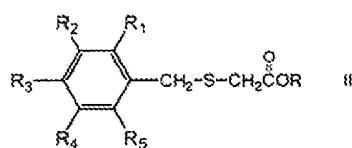
A. A uma solução mexida e arrefecida ( $40^{\circ}\text{C}$ ) de um estireno substituído ou não substituído (0,5 mol) em clorofórmio adiciona-se uma solução em gotas de bromina (0,5 mol) em clorofórmio (100 ml). Depois de a adição estar completa, os conteúdos do frasco são mexidos durante mais 30 minutos. A remoção de clorofórmio com um vaporizador rotativo produz um sólido cristalino de um etano 1,2- dibromoarilo.

B. Uma solução de hidróxido de potássio (85 g) em espírito (400 ml) é arrefecida à temperatura ambiente (25°C) e acrescenta-se o etano 1,2- dibromoarilo anterior (0,33 mol) em porções para controlar a reação exotérmica. Depois de a adição estar completa, a mistura de reação é aquecida até refluir durante 6 horas. Os conteúdos são depois arrefecidos e vertidos em água (1000 ml). O fenilacetileno substituído ou não-substituído separado é purificado tanto através de destilação (no caso dos líquidos) como de recristalização (no caso dos sólidos).

C. A uma solução metanólica refluída de um benziltiolato de sódio substituído ou não substituído preparado a partir de 460 mg (átomo de 0,02g) de (i) sódio, (ii) mercaptana de benzil de sódio substituído ou não substituído (0,02 mol) e (iii) 80 ml de metanol absoluto, acrescenta-se um fenilacetileno substituído ou não substituído recentemente destilado. A mistura é refluída durante 20 horas, arrefecida e depois vertida em gelo partido. O produto bruto é filtrado, seco e recristalizado a partir de metanol ou metanol aquoso para produzir benzilsulfido de (Z)-estirilo puro substituído.

D. Uma solução gelada de um benzilsulfido de (Z)-estirilo (3 g) em 30 ml de ácido acético glacial é tratada com 7,5 ml de 30% de peróxido de hidrogénio. A mistura de reação é refluída durante 1 hora e vertida em gelo partido. O sólido separado é filtrado, seco e recristalizado a partir de 2-propanol para produzir um benzilsulfónico de (Z)-estirilo puro substituído. A pureza do composto é verificada por TLC e a configuração geométrica é nomeada por dados espectrais IR e NMR.

O ácido tioacético de benzil B, o ácido acético de benzilsulfonil C, e alquilbenziltioacetato (F) são novos intermédios que formam um outro aspecto da invenção. Assim, os compostos intermédios úteis na síntese das sulfonas de benzilestirilo substituído compreendem os ésteres do ácido acético benzílico substituído da fórmula II.



em que:

R é H ou C1 - C6 alquilo;

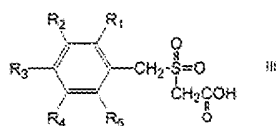
pelo menos três de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e o equilíbrio dos referidos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

De acordo com realizações preferidas dos intermédios da fórmula II, pelo menos três dos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que



consiste em halogéneo e C1 - C6 alcoxi, e o equilíbrio dos referidos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  é seleccionado de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi. C1 - C3 alquilo e C1 - C3 alcoxi são os substituintes preferidos de alquilo e alcoxi, sendo metil e metoxi os mais preferidos. De acordo com outras realizações preferidas, todos os  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são halogéneo, de preferência o mesmo halogéneo ou todos são C1 - C6 alcoxi, de maior preferência, C1 - C3 alcoxi, de maior preferência metoxi.

Outros composto intermédios úteis na síntese das sulfonas de benzilestirilo substituído compreendem os ácidos acéticos de benzilsulfonil substituído da fórmula III,



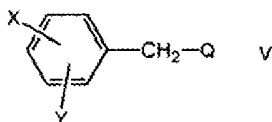
em que:

$R_3$  é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

pelo menos dois de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil,

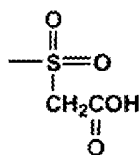
hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

Outros intermédios novos úteis na preparação dos compostos da fórmula I compreendem os compostos da fórmula V



em que:

Q é



em que Y é hidrogénio e X é selecionado a partir do grupo que consiste em 4- hidroxil, 4- amino e 4- sulfamil.

Os intermédios podem ser preparados de acordo com o procedimento Geral 1, Parte A, acima.

Os representantes intermédios preparados de acordo com a presente invenção, e os seus respectivos pontos de fusão, incluem o seguinte (ND = ponto de fusão não alcançado):

Ácido 2- metoxibenziltioacético, líquido;

Ácido 2,4- dimetoxibenzilsulfonilacético, ND;

Ácido 4- cianobenzilsulfonilacético, 211 - 213<sup>0</sup>C;

Ácido 4- trifluorometilbenzilsulfonilacético, 162 - 164<sup>0</sup>C;

Ácido 3,4,5- trimetoxibenzilsulfonilacético, 165 - 167<sup>0</sup>C;

Ácido 2,4,6- trimetoxibenzilsulfonilacético, ND;

Ácido 2- nitro- 4,5- dimetoxibenzilsulfonilacético, 137 - 140<sup>0</sup>C; e

Ácido 4- hidroxibenzilsulfonilacético, ND;

A presente invenção também é dirigida para isómeros ópticos isolados de compostos de acordo com a fórmula I. Certos compostos podem ter um ou mais centros de quiral. "Isolado" significa um composto que foi substancialmente purificado a partir do(s) isómero(s) óptico(s) correspondente(s) da mesma fórmula. De preferência, o isómero isolado é pelo menos cerca de 80%, de maior preferência, pelo menos 90% puro, de peso. A presente invenção pretende compreender diastereómeros, assim como as suas formas enantiomericamente puras racémicas e resolvidas e seus sais farmacologicamente aceites. Os isómeros ópticos isolados podem ser purificados a partir de misturas racémicas através de técnicas de separação quiral bem conhecidas. De acordo com um desses métodos, uma mistura racémica de um composto com a estrutura da fórmula I, ou seu intermédio quiral, é separada para isómeros ópticos puros de 99% de peso através de HPLC usando uma coluna quiral apropriada, tal como um elemento da série da família de DAICEL CHIRALPAK de colunas (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tóquio, Japão). A coluna é tratada de acordo com as instruções do fabricante.

Os compostos de benzilsulfónico de estirilo da presente invenção podem ser derivados com um grupo químico para permitir a conjugação a uma molécula portadora, com o propósito de aumentar os anti-corpos das sulfonas de estirilo. As químicas de derivação apropriadas são bem conhecidas dos peritos nesta arte. De preferência, a derivação compreende um derivado ácido carboxílico. O portador pode compreender qualquer molécula suficientemente grande para conseguir gerar uma reação imune num animal hospedeiro apropriado. Um desses portadores preferidos é a hemocianina da lapa californiana (KLH).

Os compostos da presente invenção podem ter a forma de sais farmacologicamente aceites. O termo "sais farmacologicamente aceites", embarca sais habitualmente usados para formar sais de metal alcali e para formar sais adicionais de ácidos livres ou bases livres. A natureza do sal não é crítica, desde que seja farmacologicamente aceite. Os sais adicionais de ácidos farmacologicamente aceites podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou de um ácido orgânico. Exemplos desses ácidos inorgânicos são os ácidos hidrolóricos, hidrobrómicos, hidroiódicos, nítricos, carbónicos, sulfúricos e fosfóricos. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados a partir de classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfónicas de ácidos orgânicos, exemplos dos quais são o ácido fórmico, acético, propiónico, sucínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, ambónico (pamónico), metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, pantoténico, 2- hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, beta-hidroxibutírico, salicílico, galactárico e galacturónico. Os sais de adição de base farmacologicamente aceites dos compostos da fórmula I incluem sais metálicos feitos de cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos a partir de N,N'- dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanilamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína. Todos estes sais podem ser preparados através de meios convencionais a partir do composto correspondente da fórmula I através da reação de,

por exemplo, o ácido ou a base apropriados com o composto da fórmula I.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma composição farmacológica, em combinação com um portador farmacologicamente aceite, O ingrediente activo nessas fórmulas pode compreender desde 0,1 a 99,9 de peso percentual. "Portador farmacologicamente aceite" significa qualquer portador, diluente ou excipiente que é compatível com os outros ingredientes da fórmula e não é pernicioso para o recipiente.

Os compostos da invenção podem ser administrados a indivíduos (mamíferos, incluindo animais e humanos) que sofrem de cancro.

Os compostos são igualmente úteis no tratamento de distúrbios proliferativos não-cancerígenos, ou seja, distúrbios proliferativos que são caracterizados por indicações benignas. Esses distúrbios podem também ser conhecidos como "citoproliferativos" ou "hiperproliferativos" na medida em que as células são feitas pelo corpo a uma velocidade atipicamente elevada. Esses distúrbios incluem, mas não estão limitados ao seguinte: hemangiomatose em recém-nascidos, esclerose múltipla progressiva secundária, doença mielodegenerativa progressiva crónica, neurofibromatose, ganglioneuromatose, formação de quelóide, doença dos ossos de Paget, doença fibroquística da mama, fibrose de Peyronie, fibrose de Dupuytren, restenose e cirrose.

Os compostos podem ser administrados através de qualquer meio, incluindo administração oral e parenteral. A administração parenteral inclui, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravaginal, intravesical (por exemplo, na bexiga), intradermal, tópica ou subcutânea. Também contemplado dentro do âmbito da invenção é a instilação do medicamento no corpo de um paciente numa fórmula controlada, com libertação sistémica ou local do medicamento para ocorrer mais tarde. Por exemplo, o medicamento pode estar localizado num depósito para libertação controlada na circulação, ou para libertação num sítio local do crescimento do tumor.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma composição farmacológica, em combinação com um portador farmacologicamente aceite. O ingrediente activo nessas fórmulas pode compreender desde 0,1 a 99,9 de peso por cento. "Portador farmacologicamente aceite" significa qualquer portador, diluente ou excipiente que é compatível com os outros ingredientes da fórmula e não é pernicioso para o recipiente.

O agente activo é de preferência administrado com um portador farmacologicamente aceite selecionado com base na via seleccionada de administração e na prática farmacológica padrão. O agente activo pode ser formulado nas formas de dosagem, de acordo com as práticas padrão no campo das preparações farmacológicas. Ver Alphonso Gennaro, ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>a</sup> ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. As formas de dosage apropriadas podem compreender, por exemplo, comprimidos, cápsulas,

soluções, soluções parenterais, pastilhas, supositórios ou suspensões.

Para a administração parenteral, o agente activo pode ser misturado com um portador ou diluente apropriado, tal como a água, um óleo (em particular, um óleo vegetal), etanol, uma solução salina, dextrose aquosa (glucose) e soluções de açúcar relacionadas, glicerol, ou glicol tal como glicol de propileno ou glicol polietileno. As soluções para a administração parenteral contêm de preferência um sal solúvel em água do agente activo. Os agentes estabilizadores, os agentes antioxidantes e os conservantes podem igualmente ser adicionados. Os agentes antioxidantes apropriados incluem o sulfito, o ácido ascórbico, o ácido cítrico e os seus sais, e sódio EDTA. Os conservantes apropriados incluem cloreto de benzalcónio, metil- ou propil- parabeno, e clorobutanol. A composição para a administração parenteral pode ter a forma de uma solução aquosa ou não aquosa, de dispersão, suspensão ou emulsão.

Para a administração oral, o agente activo pode ser combinado com um ou mais ingredientes inactivos sólidos para a preparação de comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos ou outras formas de dosagem apropriadas. Por exemplo, o agente activo pode ser combinado com pelo menos um excipiente, tal como enchimentos, ligadores, hidratantes, agentes desintegrantes, soluções de retardamento, aceleradores de absorção, absorventes agentes humidificantes ou agentes lubrificantes. De acordo com uma realização de comprimidos, o agente activo pode ser combinado com cálcio de carboximetilcelulose, estereato de magnésio, manitol e amido, e depois formado em comprimidos através de métodos de comprimidos convencionais.



A dose específica do composto de acordo com a invenção para se obter benefício terapêutico irá, é claro, ser determinada pelas circunstâncias particulares do paciente individual, incluindo a altura, o peso, a idade e o sexo do paciente, a natureza e a fase da doença, a agressividade da doença e a via de administração. Por exemplo, uma forma de dosagem diária de cerca de 0,05 a 50 mg/ kg/ dia pode ser usada. Doses mais altas ou mais baixas também estão contempladas.

A prática da invenção está ilustrada nos seguintes exemplos não limitativos. Para cada configuração do composto (E), o ácido acético de benzilsulfonil substituído foi feito de acordo com a Parte A do Procedimento Geral 1: Síntese das benzilsulfônicos de (E)- estirilo, acima. Alguns dos compostos de benzilsulfônico de estirilo foram recristalizados a partir de 2- propanol e a pureza foi verificada através de cromatografia de camadas finas. Cada configuração do composto (Z) é preparada seguindo o Procedimento Geral 2: Síntese das benzilsulfônicos de (Z)-estirilo, acima. Para efeitos de brevidade, apenas os reagentes principais estão listados em cada exemplo, entendendo-se que os principais reagentes são feitos a partir de precursores tal como no Procedimento Geral, e depois combinados sob condições apresentadas no Procedimento Geral.

#### Exemplo 1

(E)- 2,4,6- Trimetoxiestirilo-4- metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução do ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,6-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão aos 142 - 144<sup>0</sup>C, foi obtido com 52% de rendimento.

#### Exemplo 2

(E)- 3- Metil- 2,4- dimetoxiestirilo-4-metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3- metil-2,4-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão aos 160 - 161<sup>0</sup>C, foi obtido com 52% de rendimento.

#### Exemplo 3

(E)- 3,4,5- Trimetoxiestirilo-4- metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão aos 138 - 140<sup>0</sup>C, foi obtido com 54% de rendimento.

#### Exemplo 4

(E)- 3,4,5- Trimetoxiestirilo-2- nitro-4,5-  
dimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2- nitro- 4,5-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3,4,5-  
trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1,  
Parte B. O composto do título foi obtido.

#### Exemplo 5

(E)- 2,4,6- Trimetoxiestirilo-2- nitro-4,5-  
dimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2- nitro- 4,5-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,6-  
trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1,  
Parte B. O composto do título foi obtido.

#### Exemplo 6

(E)- 3- metil-2,4- dimetoxiestirilo-2- nitro- 4,5-  
dimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2- nitro- 4,5-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3- metil- 2,4-  
dimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1,  
Parte B. O composto do título foi obtido.

#### Exemplo 7

(E)- 2,6- dimetoxi-4- hidroxiestirilo-4,5-  
metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,6- dimetoxi- 4-  
hidroxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte  
B. O composto do título, com um ponto de fusão de 134 -  
136<sup>0</sup>C, foi obtido com 58% de rendimento.

#### Exemplo 8

(E)- 2,3,5,6- tetrafluoroestirilo-4- metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,3,5,6-  
tetrafluorobenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1,  
Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 154  
- 156<sup>0</sup>C, foi obtido com 56% de rendimento.

#### Exemplo 9

(E)- 2,4,- trimetoxiestirilo-4- metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,5-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 146 - 148<sup>0</sup>C, foi obtido com 66% de rendimento.

#### Exemplo 10

(E)- 2,3,4,- trimetoxiestirilo-4- metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,3,4-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 154 - 156<sup>0</sup>C, foi obtido com 52% de rendimento.

#### Exemplo 11 (Exemplo Comparativo)

(E)- 3- nitro- 4- hidroxí- 5- metoxiestirilo- 4-metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3- nitro- 4- hidroxí- 5-metoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 203 - 205<sup>0</sup>C, foi obtido com 56% de rendimento.

#### Exemplo 12

(E)- 3,4- dimetoxi- 6- nitroestirilo- 4-  
metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3,4- dimetoxi- 6-  
nitrobenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte  
B. O composto do título, com um ponto de fusão de 139 -  
141<sup>0</sup>C, foi obtido com 54% de rendimento.

#### Exemplo 13

(E)- 3,4- dimetoxi- 5- iodoestirilo- 4-  
metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-  
metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 3,4- dimetoxi- 5-  
iodobenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B.  
O composto do título, com um ponto de fusão de 160 - 161<sup>0</sup>C,  
foi obtido com 58% de rendimento.

#### Exemplo 14

(E)- 2,6- dimetoxi- 4- fluoroestirilo- 4-  
metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,6-dimetoxi-4-fluorobenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 146 - 148<sup>0</sup>C, foi obtido com 55% de rendimento.

#### Exemplo 15

(E)- 2- hidrox- 4,6- dimetoxiestirilo- 4-metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2- hidrox- 4,6-dimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título foi obtido.

#### Exemplo 16

(E)- 2,4,6- trimetilestirilo- 4-metoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 4-metoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,6-trimetilbenzalaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 97 - 99<sup>0</sup>C, foi obtido com 51% de rendimento.

#### Exemplo 17

(E)- 2,4,6-trimetoxiestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2,3,4-trimetoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,6-dimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 94 - 96<sup>0</sup>C, foi obtido com 52% de rendimento.

#### Exemplo 18

(E)- 2,6-dimetoxiestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2,3,4-trimetoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,6-dimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 110 - 112<sup>0</sup>C, foi obtido com 54% de rendimento.

#### Exemplo 19

(E)- 2,4,6-trimetoxiestirilo- 3,4,5-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 3,4,5-trimetoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,4,6-trimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1,



Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 151 - 153<sup>0</sup>C, foi obtido com 54% de rendimento.

#### Exemplo 20

(E)- 2,6- dimetoxiestirilo- 3,4,5-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 3,4,5-trimetoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 2,6-dimetoxibenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 146 - 149<sup>0</sup>C, foi obtido com 53% de rendimento.

#### Exemplo 21

(E)- 4- fluoroestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de ácido acético 2,3,4-trimetoxibenzilsulfonil (10 mmol) e 4- fluorobenzaldeído (10 mmol) ao Procedimento Geral 1, Parte B. O composto do título, com um ponto de fusão de 96 - 99<sup>0</sup>C, foi obtido com 68% de rendimento.

#### Exemplo 22

(Z)- 2,4,6- trifluoroestirilo- 4-metilbenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de 2,4,6- trifluorofenilacetileno (0,02 mmol), mercaptana 4- metilbenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 2,4,6- trifluoroestirilo- 4-metilbenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 23

(Z)- 2,4,6- pentafluoroestirilo- 4-metoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de pentafluorofenilacetileno (0,02 mmol), mercaptana 4- metoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- pentafluoroestirilo- 4-metoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 24

(Z)- pentafluoroestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de pentafluorofenilacetileno (0,02 mmol), e mercaptana 2,3,4- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- pentafluoroestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a

seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 25

(Z)- pentafluoroestirilo- 3,4,5-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de pentafluorofenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 4- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- pentafluoroestirilo- 3,4,5-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 26

(Z)- pentafluoroestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de pentafluorofenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 2,4,6- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- pentafluoroestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 27

(Z)- 3- metoxi- 4- acetoxiestirilo- 2,4,5-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de 3- metoxi- 4-acetoxifenilacetileno (0,02 mmol), mercaptana 2,4,5-trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 3- metoxi- 4-acetoxiestirilo- 2,4,5-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 28

(Z)- 3,4- dihidroxiestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de 3,4- dihidroxifenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 2,4,6- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 3,4- dihidroxiestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 29

(Z)- 2,4,6- trifluoroestirilo- 4-nitrobenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de 2,4,6- trifluorofenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 4- nitroxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 2,4,6- trifluoroestirilo- 4-nitrobenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 30

(Z)- 2- hidroxiestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de 2- hidroxifenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 2,4,6- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 2- hidroxiestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 31

(Z)- 2-fosfonatoestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfônico

Sujeitou-se uma solução de 2- fosfonatofenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 2,3,4- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 2- fosfonatoestirilo- 2,3,4-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a

seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

#### Exemplo 32

(Z)- 4- fosfonatoestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfónico

Sujeitou-se uma solução de 4- fosfonatofenilacetileno (0,02 mmol) e mercaptana 2,3,4- trimetoxibenzil (0,02 mmol) e sódio metálico (0,02g átomo) ao Procedimento Geral 2 para formar (Z)- 4- fosfonatoestirilo- 2,4,6-trimetoxibenzilsulfito. O composto do título é obtido a seguir à oxidação do sulfito, de acordo com o Procedimento Geral 2.

Efeito de (E)- estirilo benzilsulfónicos em Linhas de

Células de Tumores - Protocolo 1

A. Células.

O efeito dos benzilsulfónicos de (E)- estirilo em fibroblastos normais e em células de tumor com origem na próstata, no cólon, nos pulmões e na mama foi examinado, usando as seguintes linhas de células: linha de células do tumor da próstata DU- 145; linha das células do carcinoma colorectal DLD - 1; linha das células do carcinoma dos

pulmões de células não pequenas H 157; e linha de células do tumor da mama BT - 20. BT - 20 é uma linha de células estrogénica não responsiva. NIH/ 3T3 e HFL são murino normal e fibroblastos humanos, respectivamente. BT - 20, DLD - 1 e H 157 foram criadas num meio de Eagle modificado de Bulbecco (DMEM) contendo 10% de soro bovino fetal suplementado com penicilina e estreptomicina. DU 145 foi cultivado em RPMI com 10% de soro bovino fetal contendo penicilina e estreptomicina. As células NIH 3T3 e HFL foram criadas em DMEM contendo 10% de soro de novilho suplementado com penicilina e estreptomicina. Todas as culturas de células foram mantidas a 37°C numa atmosfera humidificada de 5% de CO<sub>2</sub>.

#### B. Tratamento com benzilsulfónicos de estirilo e avaliação da viabilidade

As células foram tratadas com o composto de teste numa concentração de 2,5 mM e a viabilidade celular foi determinada após 96 horas pelo método de exclusão azul de Tripiano. Cada composto testado (Exs. 1-3, 8-14, 16 e 17-20) mostrou actividade, induzindo a morte celular a todas as linhas de células de tumores, em pelo menos 5 a 10% das células tratadas.

As células normais HFL e NIH 3T3 foram tratadas com os mesmos compostos sob as mesmas condições de concentração e tempo. As células normais apresentaram 5% de inibição de crescimento mas não nada que se aproximasse de morte celular.

## Efeito de benzilsulfónicos de (Z)- estirilo em linhas de células de tumor - Protocolo 2

Numa variação do protocolo anterior, o efeito dos benzilsulfónicos de (Z)- estirilo em fibroblastos normais e em células de tumores pode ser demonstrado pela avaliação descrita por Latham et al., Oncogene 12: 827 - 837 (1996). Os fibroblastos humanos dos pulmões diplóide normais (HFL - 1) ou as células de tumores (por exemplo, próstata, colorectal, mama, glial, ovário pancreático ou leucémico) são colocados em 6 pratos de Petri com uma densidade celular de  $1,0 \times 10^5$  células por cada prato de 35 - mm<sup>2</sup>. As células nos pratos são tratadas 24 horas mais tarde com várias concentrações de benzilsulfónicos de estirilo dissolvidas em sulfóxido de dimetil (DMSO). O número total de células viáveis é determinado 96 horas mais tarde através da tripsinização dos pratos e da contagem do número de células viáveis, tal como determinado pela exclusão azul de tripano, usando um hemacitómetro. As HFL normais foram tratadas com os mesmos compostos sob as mesmas condições de concentração e de tempo.

A presente invenção pode ser realizada noutras formas específicas sem se afastar dos seus atributos essenciais e, assim, deverá ser feita referência às reivindicações em anexo, ao invés da esta especificação anterior, como indicação do âmbito da invenção.

Lisboa, 30 de Agosto de 2013



## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objetivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

### Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

WO 0126645 A

WO 0059494 A

WO 0057872 A

WO 9918068 A

### Documentos que não são patentes citados

PELECH et al. Science, 1992, vol. 257, 1335

DAVIS et al. J. Biol. Chem., 1993, vol. 268, 14553

NISHIDA et al. Trends Biochem. Sci., 1993, vol. 18,

BLUMER et al. Trends Biochem. Sci., 1994, vol. 19,  
236

POSADA et al. Science, 1992, vol. 255, 212

BIGGS III et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, vol, 89,  
6295

GARNER et al. Genes Dev., 1992, vol. 6, 1280

HIBI et al. Genes Dev., 1993, vol. 7, 2135

DERIJARD et al. Cell, 1994, 1025

ADLER et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, vol. 89,  
5341

KWOK et al. Nature, 1994, vol. 370, 223

DAVIS. Trends Biochem. Sci., 1994, vol. 19, 470

GILLE et al. Nature, 1992, vol. 358, 414

HUNTER et al. Annu Rev Biochem, 1985, vol. 54, 897

GRAZIANI et al. Eur. J. Biochem., 1983, vol. 135, 583-589

BOUDEWIJN et al. Trends Biochem. Sci., 1995, vol. 20, 18

Nomenclature of Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc,  
1992, 127-138

REDDY et al. Acta. Chim. Hung., 1984, vol. 115, 269-71

REDDY et al. Sulfur Letters, 1991, vol. 13, 83-90

REDDY et al. Synthesis, 1984, 322-323

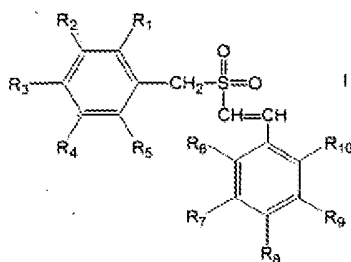
REDDY et al. Sulfur Letters, 1987, vol. 7, 43-48

Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co,  
1990

LATHAM et al. Oncogene, 1996, vol. 12, 827-837

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula:



em que:

(a) (i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R<sub>3</sub> é seleccionado a partir do grupo que consiste em C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> alcoxi) e trifluorometil,

desde que pelo menos três de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> não sejam hidrogénio; e

(iii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio,

halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

ou

(b) (i) R6, R8 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(iii) R3 é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(i) pelo menos quatro de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e os restantes R6, R7, R8, R9 e R10 são

selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que R3 é C1 - C6 alcoxi, ou um seu sal farmacologicamente aceite.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 com uma configuração em E; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 3, em que:

(i) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1

- C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R3 é seleccionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de R1, R2, R4 e R5 não sejam hidrogénio; e

(iii) R6, R7, R8, R9 e R10 são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 4, em que R3 é C1 - C6 alcoxi, pelo menos dois de R1, R2, R4 e R5 são C1 - C6 alcoxi, e os restantes de R1, R2, R4 e R5 são hidrogénio; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 3, em que:

(a) (i) R6, R8 e R10 são seleccionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e R7 e R9 são hidrogénio;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(b) (i) pelo menos quatro de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e



(iii) R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

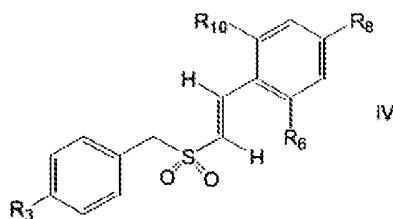
7. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que R6, R7, R8, R9 e R10 são halogéneo, igual ou diferente; R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo e C1 - C6 alcoxi; e R3 é C1 - C6 alquilo e C1 - C6 alcoxi.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 7, em que R3 é C1 - C3 alcoxi.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que R3 é C1 - C6 alcoxi.

10. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em nitro, ciano, C1 - C6 alcoxi, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e R1, R2, R4 e R5 são hidrogénio.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 10 da fórmula:



em que:

R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

R8 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

R6 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alcoxi, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi); ou um seu sal farmacologicamente aceite.

12. Um composto de acordo com a reivindicação 11 que é (E)- 2- hidroxil- 4,6- dimetoxiestirilo- 4- metoxibenzilsulfônico, ou um seu sal farmacologicamente aceite.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 11 em que R6 e R10 são C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

14. O composto de acordo com a reivindicação 13 que é (E)-2,6-dimetoxi-4-hidroxiestirilo-4-metoxibenzilsulfônico, ou um seu sal farmacologicamente aceite.

15. Um composto de acordo com a reivindicação 11, em que R3 é C1 - C6 alcoxi e R8 é selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo e C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

16. Um composto de acordo com a reivindicação 15 em que o composto é (E)-2,6-dimetoxi-4-fluoroestirilo-4-metoxibenzilsulfônico.

17. Um composto de acordo com a reivindicação 15 em que R8 C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

18. Um composto de acordo com a reivindicação 17 em que o composto é (E)-2,4,6-trimetoxiestirilo-4-metoxibenzilsulfônico.

19. Um composto de acordo com a reivindicação 1 com a configuração em Z.

20. Um composto de acordo com a reivindicação 19, em que:

(i) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de R1, R2, R3, R4 e R5 não sejam hidrogénio; e

(iii) R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

21. Um composto de acordo com a reivindicação 20, em que dois de R1, R2, R4 e R5 são hidrogénio e três de R1, R2, R3, R4 e R5 são C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

22. Um composto de acordo com a reivindicação 21, em que R6, R7, R8, R9 e R10 são halogéneo; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

23. Um composto de acordo com a reivindicação 19, em que:

(a) (i) R6, R8 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e R7 e R9 são hidrogénio;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado de forma independente a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(b) (i) pelo menos quatro de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

24. Um composto de acordo com a reivindicação 23 em que R6, R7, R8, R9 e R10 são halogéneo, iguais ou diferentes; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

25. Um composto de acordo com a reivindicação 24 em que R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, e R3 é C1 - C6 alquilo ou C1 - C6 alcoxi.

26. Um composto de acordo com a reivindicação 25 em que dois de R1, R2, R4 e R5 são hidrogénio.

27. Um composto de acordo com a reivindicação 25 em que R1, R2, R4 e R5 são hidrogénio.

28. Um composto de acordo com a reivindicação 25 em que R3 é C1 - C6 alcoxi.

29. Uma composição farmacológica compreendendo um portador farmacologicamente aceite e um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28.

30. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28 para uso em medicina.

31. O uso de um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28 na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio proliferativo.

32. Um composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28 para uso no tratamento de doença proliferativa.

33. O uso de acordo com a reivindicação 31 ou o composto ou um seu sal farmacologicamente aceite, de acordo com a reivindicação 32, em que o distúrbio proliferativo é selecionado a partir do grupo que consiste em cancro, hemangiomatose em recém-nascidos, esclerose múltipla progressiva secundária, doença mielodegenerativa progressiva crónica, neurofibromatose, ganglioneuromatose, formação de quelóides, doença dos ossos de Paget, doença

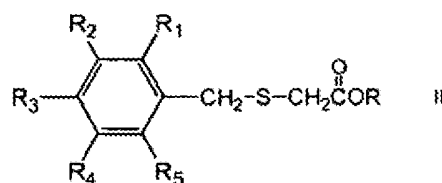
fibroquística da mama, fibrose de Peyronie, fibrose de Dupuytren, restenose e cirrose.

34. O uso, composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com a reivindicação 33, em que o distúrbio proliferativo é um cancro.

35. O uso, composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com a reivindicação 34, em que o cancro é selecionado a partir do grupo que consiste em cancros dos ovários, da mama, da próstata, dos pulmões, renal, colorectal, pancreático e cerebral, ou o cancro é leucemia.

36. O uso, composto ou um seu sal farmacologicamente aceite de acordo com as reivindicações 34 ou 35 para a indução de apoptose de células de tumores num indivíduo que sofre de cancro.

37. Um composto da fórmula II:



em que:

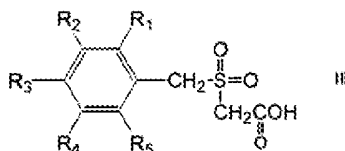


R é H ou C1 - C6 alquilo; e

pelo menos três de R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

38. Um composto de acordo com a reivindicação 37 em que pelo menos três de R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alcoxi, e os restantes dos referidos R1, R2, R3, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo e C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

39. Um composto da fórmula III:



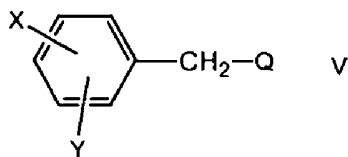
em que:

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

pelo menos dois de R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

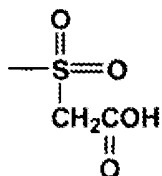
40. Um composto de acordo com a reivindicação 39 em que R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo e C1 - C6 alcoxi, pelo menos dois de R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi; ou um seu sal farmacologicamente aceite.

41. Um composto da fórmula V:



em que:

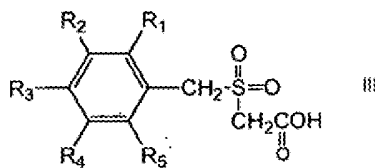
Q é



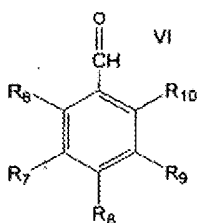
Y é hidrogénio; e X é selecionado a partir do grupo que consiste em 4- hidroxí, 4- amino e 4- sulfamil.

42. Um composto de acordo com a reivindicação 41, em que X é 4- hidroxí ou 4- amino.

43. Um processo para a preparação de um composto da reivindicação 3 compreendendo a condensação de um composto da fórmula III:



com um composto da fórmula VI:



em que:

(a) (i) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, desde que pelo menos três de R1, R2, R3, R4 e R5 não sejam hidrogénio; e

(iii) R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(b) (i) R6, R8, e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

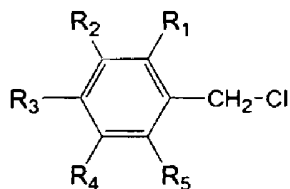
(c) (i) pelo menos quatro de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil e os restantes dos referidos R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados a partir do grupo que consiste em

hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

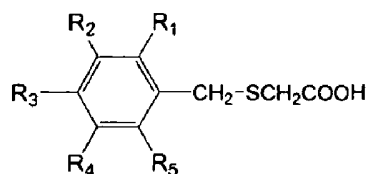
(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

44. Um processo de acordo com a reivindicação 43 em que o composto da fórmula III é preparado através da reação do trioglicolato de sódio com um composto da fórmula:

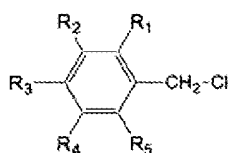


para formar um composto de ácido acético benzílico da fórmula:

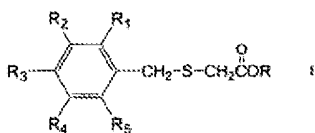


que é depois oxidado para formar o referido composto da fórmula III.

45. Um processo de acordo com a reivindicação 43 em que o composto de ácido acético benzílico é preparado através da reação de um composto da fórmula HSCH<sub>2</sub>COOR em que R é C1 - C6 alquilo com um composto da fórmula:



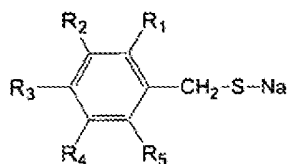
para formar um composto da fórmula II



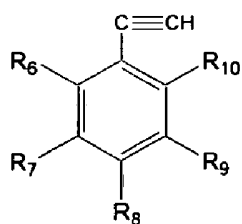
em que R é C1 - C6 alquilo;

e da hidrolização do composto da fórmula II para obter o referido composto de ácido acético benzílico.

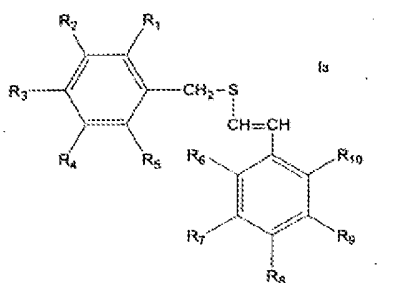
46. Um processo para preparar um composto de acordo com a reivindicação 19 compreendendo a reação de um composto da fórmula:



com um composto da fórmula:



para formar um composto de configuração em Z da fórmula Ia:



e oxidação do referido composto da fórmula IIa para formar um composto de acordo com a reivindicação 19; em que:



(a) (i) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil;

(ii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil desde que pelo menos três de R1, R2, R3, R4 e R5 não sejam hidrogénio; e

(iii) R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(b) (i) R6, R8 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, R7 e R9 são hidrogénio;

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; ou

(c) (i) pelo menos quatro de R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil, e os restantes dos referidos R6, R7, R8, R9 e R10 são selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(ii) R1, R2, R4 e R5 são selecionados de forma independente a partir do grupo que consiste em hidrogénio, halogéneo, C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, nitro, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil; e

(iii) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C1 - C6 alquilo, C1 - C6 alcoxi, ciano, carboxil, hidroxil, fosfonato, amino, sulfamil, acetoxi, dimetilamino (C2 - C6 alcoxi) e trifluorometil.

47. Um isómero óptico isolado de um composto, de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 30 de Agosto de 2013