



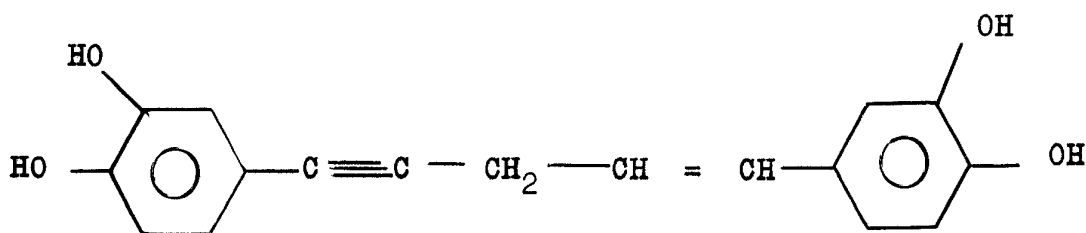
Memória descritiva referente à
patente de invenção de ROOPEROL
(NA) NV, holandesa, industrial
e comercial, com sede em C.E.B.
Hellmundweg 11, Kralendijk,
Bonaire, Antilhas Holandesas,
para: "PROCESSO PARA A PREPARA-
ÇÃO DE DERIVADOS DE HIPOXOSIDO
("ROOPEROL") COM EFEITO ANTI-
-CANCEROSO E DE COMPOSIÇÕES
FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM".

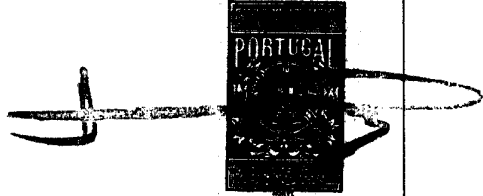
Memória Descritiva

Campe da invenção

A presente invenção refere-se ao com-
posto químico designado em geral por rooperol e a compostos
com eles aparentados, e aos seus derivados.

O rooperol tem a fórmula:





Antecedentes da invenção

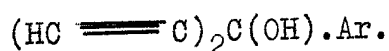
O hipoxosido (ver abaixo dados sobre a estrutura) foi descrito no pedido de patente EPO nº 83 103 765.0 e foi obtido pela extracção de plantas da família Hypoxidaceae. Neste pedido de patente a requerente afirmava que o hipoxosido tem actividade anti-cancerígena.

Os extractos de plantas do género Hypoxis (Hypoxidaceae) provaram ser activos em ensaios contra culturas de células de leucemia linfocítica P 388 do rato (A. Barclay e R. C. Perdue: Distribution of anticancer activity in higher plants. Cancer Treatment Reports, 1976, 60, 1081-1113 (I). Além disso os extratos de Hypoxis obtusa tem sido apontados como tendo sido utilizados por certos povos africanos para o combate de doenças urinárias e já foi referido o isolamento do composto acetilénico hipoxosido a partir desta planta (G.B.Marini Bettolo, M. Patamia, M. Nicoletti, C. Galeffi e L. Messana; Tetrahedron, 1982, 38, 1683-1687 (II).

Os compostos acetilénicos surgem amplamente na natureza. Devido à sua propriedade antifúngicas, bacterioestáticas e herbicidas, bem como à sua potencial aplicação em medicina como hipnóticos, sedativos, anti-convulsivos, analgésicos, anti-inflamatórios e hipotensores, tem sido manifestado um interesse considerável pelas sínteses destes compostos. Numerosos artigos cobrem o campo dos compostos acetilénicos tanto naturais como sintéticos (os mais compreensivos destes artigos são da autoria de K. E. Schulte e G. Rucker: Synthetische und naturalische Acetylen-Verbindungen als Arzneistoffe.-Progr. Drug Res. 1970, 14, 387-563 (III) e de O. G. Yashina e L. I. Vereshchagin: Natural e Synthetic Acetylenic Antimycotics.-- Russian Chem. Revs. (Transl) 1978, 47, 307-317 (IV). Algumas substâncias acetilénicas, embora não relacionadas estruturalmente com os compostos da invenção, revelaram ser citostáticas e algumas tem sido utilizadas no tratamento do

cancro (ref. III). Adicionalmente alguns acetilenoides naturais e sintéticos tem a unidade central penta-4-eno-1-ino.

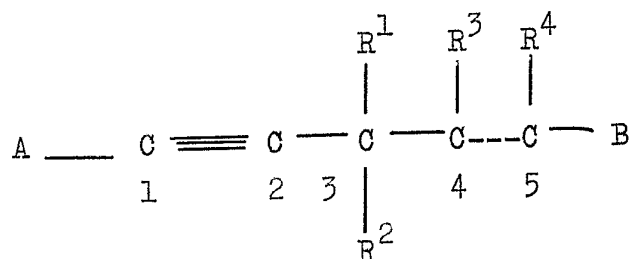
Embora estes compostos particulares possuam algumas das propriedades biológicas mencionadas acima, nenhum deles foi referido como citostático nem foram descritos como agentes potenciais ou reais anticancerígenos (ref. III e IV). Os compostos de acordo com a presente invenção que já foram sinteticamente sintetizados previamente são o composto 3 (J. Klein e S. Brenner: J. A. C. S., 1969, 91, 3094-3096 (V) e por V. Grignard : Bull. Soc. Chim. Fr. 1928, 43, 141-142, o composto 2 (ref. V) e os compostos 16 e 25 (ref. IV) mas a patente mencionada (DE 2025755-GB1284475 - US 3794689. Chem. Abst., 1971, 74, 53260) descreve substâncias diferentes embora intimamente relacionadas:



Constitui o objectivo da presente invenção preparar o rooperol e descrever as suas propriedades conjuntamente com a preparação e as propriedades de outros compostos relacionados e derivados; e em segundo lugar descrever o uso destes compostos como agentes anticancerígenos.

Descrição da Invenção

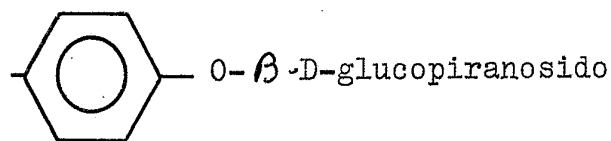
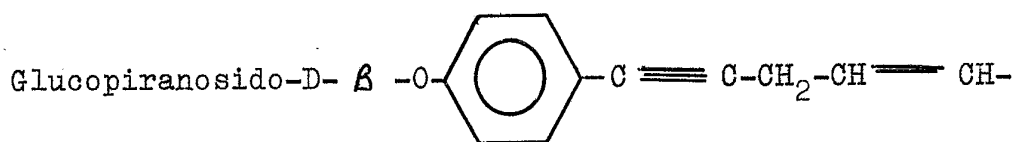
De acordo com a presente invenção proporciona-se um grupo de compostos que tem a seguinte fórmula geral:



em que a ligação entre 4 e 5 é de preferência insaturada e em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem representar hidrogénio, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halogeneto, hidroxilo, amino, SH, amida ou substituintes análogos nos quais qualquer grupo ligado às cadeias pentenino serão consideradas como substituintes, ou ambos R^1 e R^2 tomados em conjunto podem representar = O, = S, = N- $\sqrt{\text{Y}}$ (em que Y = H ou OH) ou semelhantes; A e/ou B podem representar hidrogénio ou um grupo substituinte e de preferência um grupo alquilo, arilo ou aralquilo que pode incluir 1 ou mais átomos de oxigénio, azoto, enxofre ou outros átomos na cadeia de carbono ou estrutura cíclica, ou nos grupos substituintes ligados aos mesmos.

Num aspecto da presente invenção A e/ou B podem representar os grupos: hidrogénio, alquilo (de cadeia linear, ramificada ou cíclica) ou aromático incluindo sistemas heterocíclicos. Todos estes grupos terminais podem ter como substituintes grupos funcionais em várias posições.

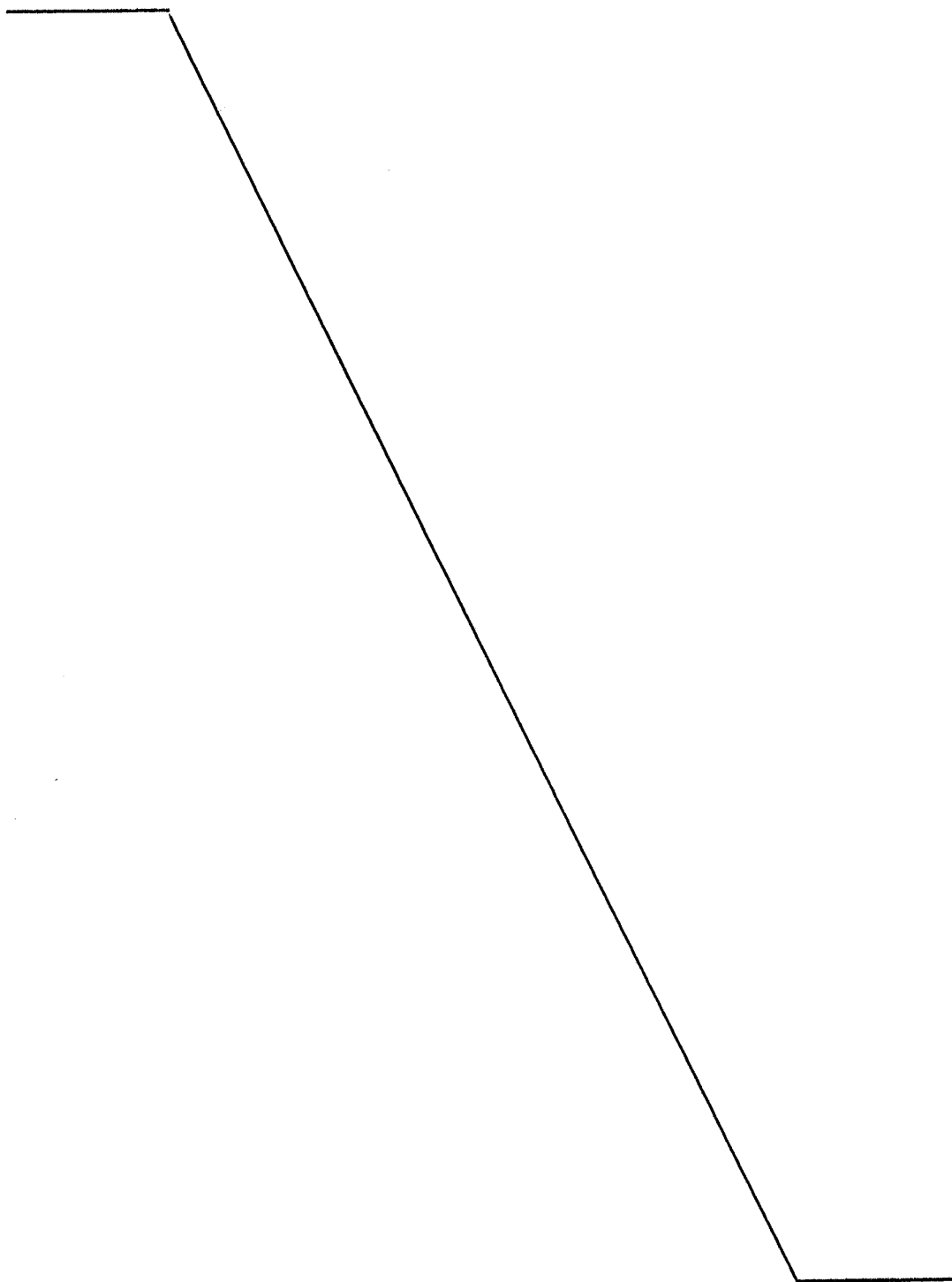
O composto, hipoxosido, foi obtido de Hipoxis rooperi, H. nitida, H. obtusa, H. rigidula, H. latifolia e outras espécies Hypoxidaceae. O hipoxosido pode ser designado como um derivado de pentano do seguinte modo:





(E)-1,5-bis(3',4'-dihidroxifenil)-penta-4-eno-1-ino-4',4'-
-di- β -D-glucopiranosido.

Um certo número de exemplos de compos-
tos de acordo com a invenção figuram nas seguintes tabelas
(1(a) e 1(b)).



1. . . .

PRODUTO Nº	Precursores como representa- dos na equação X	Z	PRODUTO Y	Fórmula	mp/dp * nmr
1				$C_{17}H_{14}O_4$	148°
2				$C_{11}H_{10}$	103°/ 20Torr
3				$C_{17}H_{14}$	176°/2 Torr
4				$C_{18}H_{14}O_2$	49-50°



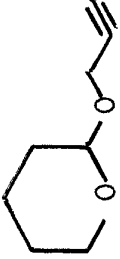
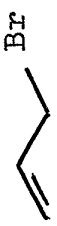
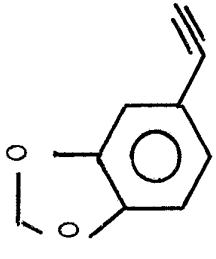
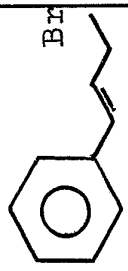
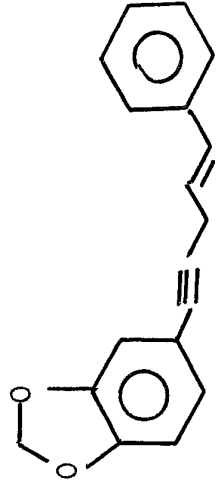
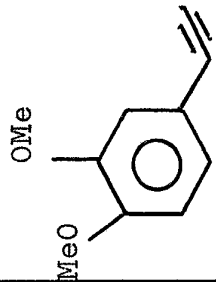
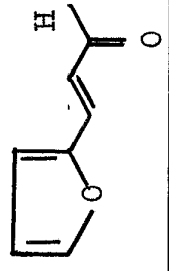
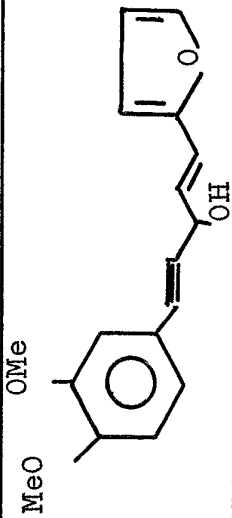
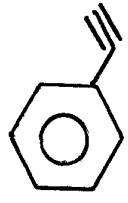
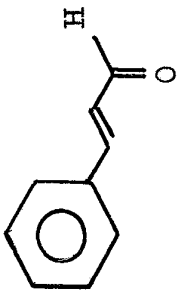
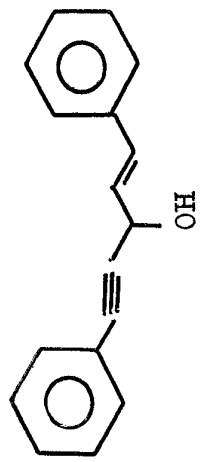
PRODUTO Nº	Precusores como representa- dos na equação		PRODUTO Y	Fórmula	mp/dp * nmr
5				$C_{19}H_{18}O_2$	45°
6				$C_{18}H_{16}O$	óleo
7				$C_{19}H_{14}O_4$	59-60°
8				$C_{21}H_{22}O_4$	*nmr

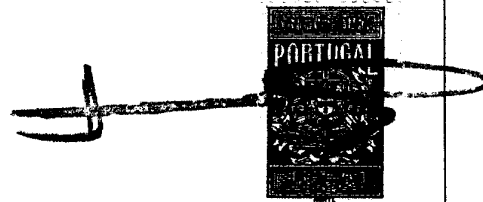
dados * nmr na tabela 1(c)

1 . . .

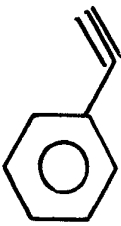
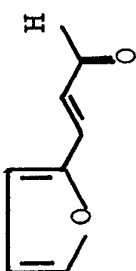
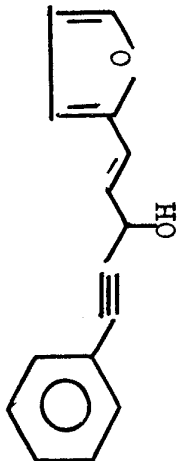
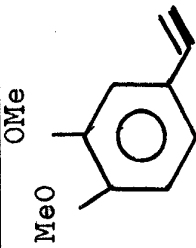
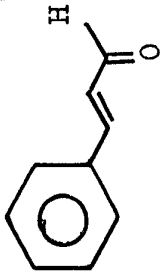
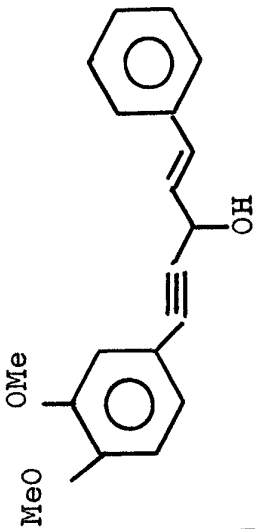
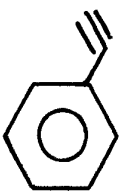
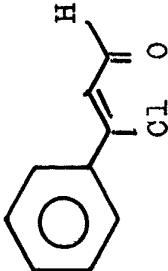
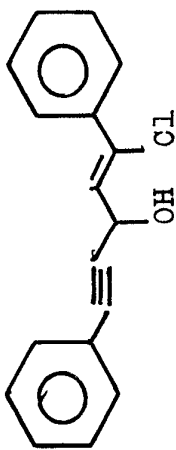
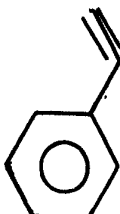
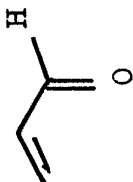
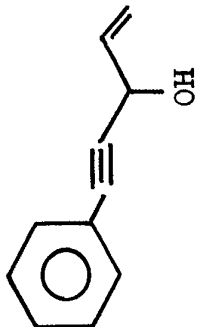
PRODUTO Nº	Precusores como representa- dos na equação X	Z	PRODUTO Y	Fórmula	mp/dp * nmr
9				$C_{19}H_{18}O_2$	* nmr
10				$C_{17}H_{13}Br$	65-70°
11				$C_{11}H_{11}OCl$	* nmr
12				$C_{17}H_{20}O_2$	* nmr



PRODUTO Nº	Precusores como representa- dos na equação X	Z	PRODUTO Y	FÓRMULA	mp/dp * nmr
13				$C_{11}H_{16}O_2$	* nmr
14				$C_{18}H_{14}O_2$	49-50°
15				$C_{17}H_{16}O_4$	* nmr
16				$C_{17}H_{14}O$	69-71°



1...1

PRODUTO Nº	Precussores como representa- dos na equação		PRODUTO Y	FÓRMULA	mp/dp * nmr
17				$C_{15}H_{12}O_2$	* nmr
18				$C_{19}H_{18}O_3$	* nmr
19				$C_{17}H_{13}OCl$	* nmr
20				$C_{11}H_{10}O$	98°/1,5 Torr

1 . . .

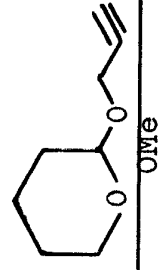
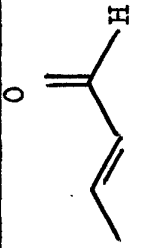
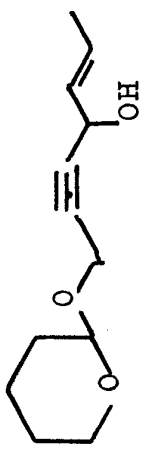
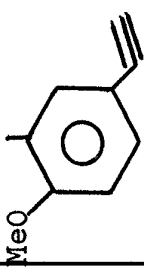
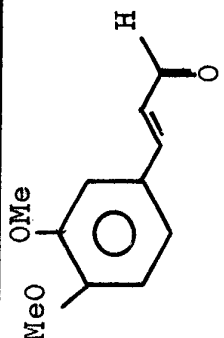
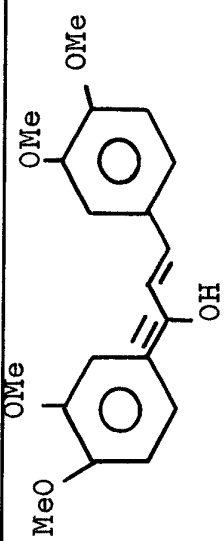
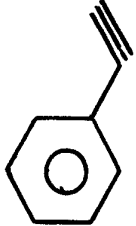
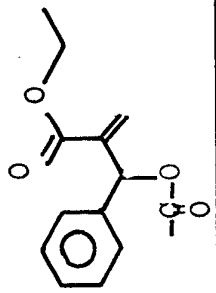
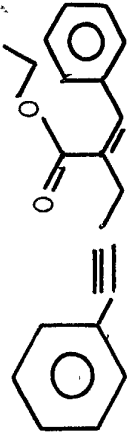
PRODUTO Nº	Precusores como representa- dos na equação X	Z	PRODUTO Y	FÓRMULA	mp/dp * nmr
21				$C_{12}H_{18}O_3$	* nmr
22				$C_{21}H_{22}O_5$	
23				$C_{20}H_{18}O_2$	* nmr



Tabela 1 (b) (cont.)

DERIVADOS DOS PRODUTOS N^{os} 1 a 23. Dados *nmr na tabela 1(c)

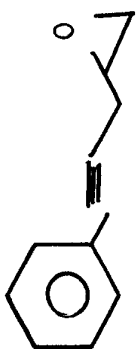
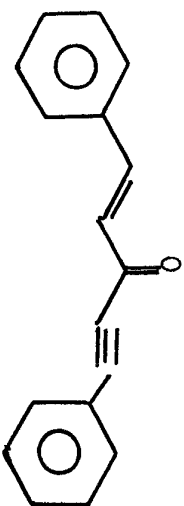
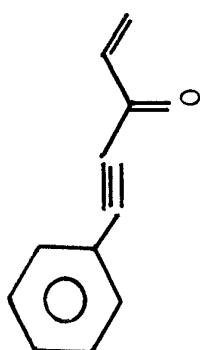
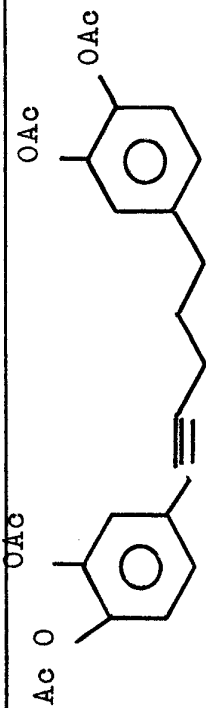
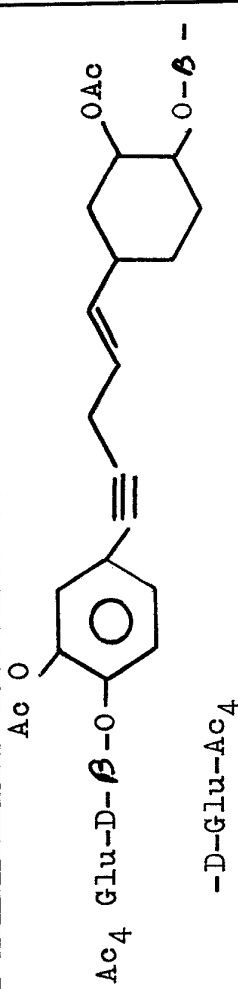
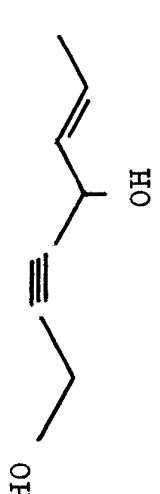
PRODUTO N ^o	PRODUTO	FÓRMULA	mp/bp * nmr
24		C ₁₁ H ₁₀ O	112°/25 Torr
25		C ₁₇ H ₁₂ O	69-71°
26		C ₁₁ H ₈ O	105°/2 Torr
27		C ₂₅ H ₂₂ O ₈	amorfo

Tabela 1 (b) (cont.)

DERIVADOS DOS PRODUTOS N^{os} 1 a 23. Dados *nmr na tabela 1 (c)

PRODUTO N ^o	PRODUTO	FÓRMULA	mp/dp * nmr
28	Ac₄ Glu-D-β-O-Ac  -D-Glu-Ac₄	C ₄₉ H ₅₄ O ₂₄	134°
29		C ₇ H ₁₀ O ₂	* nmr
30		C ₆ H ₈ O	60°/0.75 Torr
31		C ₁₂ H ₁₂ O	127°/0.75 Torr

DADOS NMR

Tabela 1 (c)

PRODUTO 8

δ_H (CDCl₃; 80 MHz; TMS) 3.32 (2H, dd, $J_1 = 5.4$ Hz $J_2 = < 0.1$ Hz, CH₂-CH = CH) 3.85 (6H, s, 2 OCH₃) 3.88 (6H, s, 2 OCH₃), 5.99 e 6.19 (1H, dt, $J_1 = 15$ Hz $J_2 = 5.4$ Hz, CH₂CH = CH), 6.62 (1H, d, $J = 15$ Hz, CH = CH-ArH), 6.94 (6H, m, ArH).

PRODUTO 9

δ_H (CDCl₃; 60; mHz; TMS), 3.33 (2H, dd, $J_1 = 5.0$ Hz $J_2 = < 0.1$ Hz CH₂), 3.85 (6H, s, OCH₃) 6.06 e 6.32 (1H, dt, $J_1 = 15.8$ Hz $J_2 = 5.0$ Hz -CH -CH₂-), 6.55-7.43 (9H, m, CH-ArH)

PRODUTO 11

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 2.7 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, C≡C-CH₂), 2.85 (1H, s, OH), 3.5-3.75 (2H, m, CH₂C^l), 3.85-4.2 (1H, m, CH-CH₂C^l), 7.05-7.5 (5H, m, ArH).

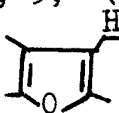
PRODUTO 12

δ_H (CCl₄; 60 MHz; TMS) 1.23-1.80 (6H, m, THP, β, β', γ, CH₂) 3.08 (2H, dd, $J_1 = 4$ Hz $J_2 = 1.5$ Hz, C≡C-CH₂-), 3.40-3.80 (2H, m, THP, α, CH₂), 4.27 (2H, t, $J = 2$ Hz O-CH₂), 4.73-4.90 (1H, m, THP, α, CH), 5.92 e 6.21 (1H, dt, $J_1 = 15.8$ Hz $J_2 = 5.4$ Hz, CH₂-CH=C), 6.61 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, CH-ArH), 7.08-7.37 (5H, m, ArH).

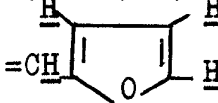
PRODUTO 13

δ_H (CCl₄; 60 MHz; TMS) 1.55 (6H, m, THP, β, β', γ, CH₂) 2.9 (2H, m, C≡C-CH₂), 3.3-3.9 (2H, m, THP, α, CH₂), 4.1 (2H, m, OCH₂C≡C), 4.7 (1H, s, THP, αCH), 5.05 e 5.3 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, CH=CH₂), 5.45-6.0, m, CH=CH₂).

PRODUTO 15

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 2.65 (1H, s, OH), 3.8 (6H, s, 2 OCH₃), 5.2 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, C≡C-CH), 6.05-7.3 (8H, m, CH=CH- e ArH).

PRODUTO 17

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 2,65 (1H, s, OH), 5,2 (1H, d, J = 5,9 Hz, CH-OH), 6.0-6.7 (5H, m, CH=CH-, 7.0-7.6 (5H, m, ArH).

PRODUTO 18

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 3.8 (6H, s, 2 OCH₃), 5,2 (1H, d, C≡C-CH), 6.4 e 6.7 (2H, dd, J₁ = 6.9 Hz J₂ = < 0.1 Hz, CH=CH), 6.9 (1H, s, OH), 7,0-7.5 (8H, m, ArH).

PRODUTO 19

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 2.6 (1H, s, OH), 5.7 (1H, d, J = 7.9 Hz, C≡C-CH), 6.3 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH=C), 7.1-7.7 (10H, m, ArH).

PRODUTO 21

δ_H (CCl₄; 60 MHz; TMS) 1.6 (6H, m, THP, β, β', γ, CH₂), 1.7 (3H, d, J = 6.2, Hz CH₃), 3,3-4.0 (3H, m, THP, α, CH₂ e OH), 4.2 (2H, m, -CH₂-), 4.75 (2H, m, C≡C-CH e THP, α, CH), 5.3-6.1 (2H, m, CH=CH).

PRODUTO 23

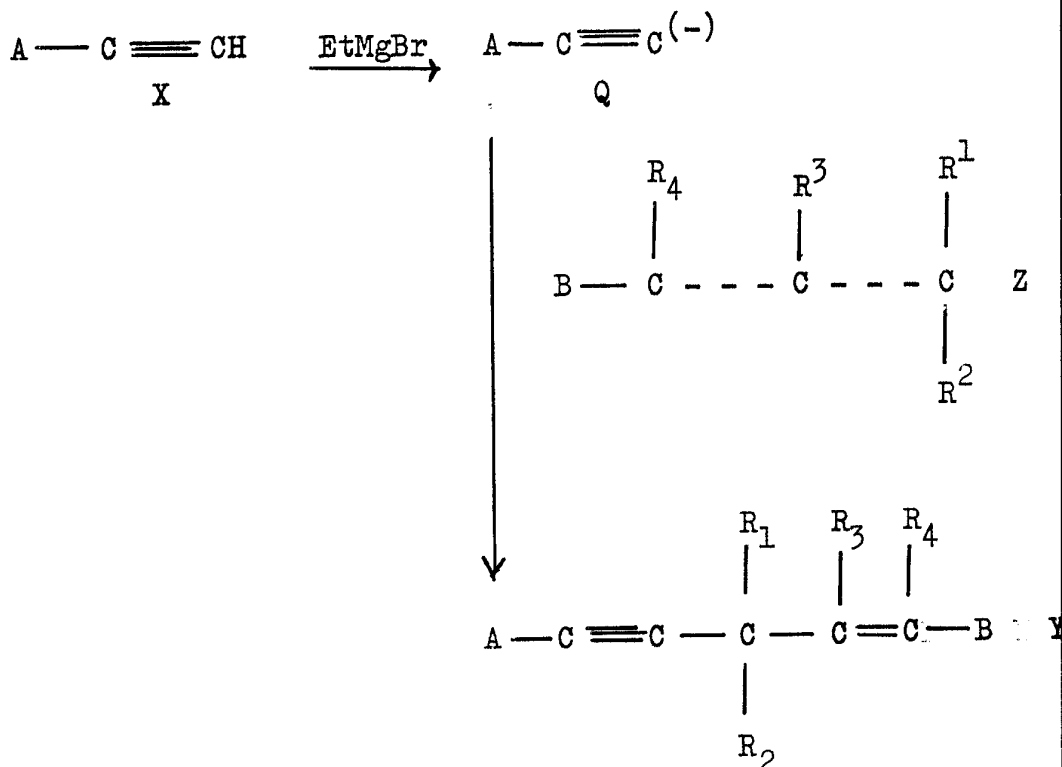
δ_H (CDCl₃; 60; MHz; TMS), 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₃), 3.63 (2H, s, CH₂-C≡C), 4,33 (2H, d, J=7.5 Hz CH₂-CH₃) 7.17-7.67 (10H, m, ArH) 7.83 (1H, s, C=CH)

PRODUTO 29

δ_H (CDCl₃; 60 MHz; TMS) 1.3 (3H, d, J = 6.1 Hz, CH₃), 3.1 (2H, s, 2 OH), 4.15-4.5 (3H, m, CH₂OH e C≡C-CH), 5.5 e 5.75 (1H, m, CH₃CH=CH), 6.0 e 6.3 (1H, dd, J₁ = 5.0 Hz J₂ = < 0.1 Hz, CH=CH-CH₃).

Equação química

Os compostos de acordo com a invenção podem ser sintetizados de acordo com a seguinte equação, na qual A, B, R¹, R², R³ e R⁴ tem os significados descritos acima.



Métodos gerais:

- 1º Bromometano (1 equivalente molar) é adicionado gota a gota a uma mistura homogénea de magnésio metálico (1,05 equivalentes molares) e tetrahydrofurano sob atmosfera de azoto. Uma vez terminada a reacção exotérmica a mistura reactiva é aquecida ao refluxo 10 minutos, arrefecida até 20°C e o alcino X (como na equação) (1,05 equivalentes molar) é adicionado gota a gota. Liberta-se etano. A mistura é em seguida aquecida ao refluxo 45 minutos e arrefecida até 20°C. Isto dá origem ao anião Q na mistura reactiva, como representado na equação.

PORTUGAL

2º Produto envolvendo precursores de halogeneto de alquilo (Z):

Cloreto cuproso (CuCl) é adicionado à mistura contendo o composto Q que é em seguida agitada 15 minutos antes de ser adicionado gota a gota o halogeneto de alquilo (Z) (1,05 equivalentes molares). A suspensão verde é aquecida ao refluxo 45 minutos antes de se adicionarem cloreto de amónio aquoso e cianeto de potássio, seguido por extracção.

3º Outros produtos envolvendo precursores Z

A mistura que contém o anião Q é arrefecida a 0°C e o composto Z (como representado na equação) é adicionado gota a gota, mantendo-se a temperatura entre 0°C e 5°C durante este processo. Depois da adição de todo o composto Z a mistura é agitada 2,5 h a 25°C , e em seguida é vertida numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seguida por extracção.

Preparação do produto rooperol (1)

I. A hidrólise do hipoxosido (100 mg) em água destilada (6 ml, pH 6,3) com β -glucosidase (100 mg em 4 ml de H_2O) a 37°C provou ser satisfatória. O 3', 3', 4', 4'-tetrahidroxirooperol (1) tinha um pf. 148°C (literatura: pf. $154-156^{\circ}\text{C}$, ref. II).

II. O produto de tetrametoxi (8) (0,0075 moles) quinolina anidra (0,25 moles) e TMSI (0,046 moles de solução $\sim 92,5\%$) foram misturados entre si sob atmosfera de azoto e aquecidos a 180°C durante 70 minutos. Após arrefecimento a adição de ácido clorídrico a 5% a mistura escura foi extraída com éter, os extractos etéreos combinados foram lavados com ácido clorídrico a 5% (~ 550 ml). O extracto etérico lavado foi seco (sulfato de sódio) concentrado em vácuo e em seguida aquecido a $40-50^{\circ}\text{C}$ em metanol mais algumas gotas de água até




um cromatograma de camada delgada (benzeno/acetona) (7:3) mostrar que o valor Rf alto do éter tetra-(trimetilsilílico) do produto 1 tinha desaparecido, mostrando apenas o produto 1 (idêntico ao produto 1 proveniente de plantas). O dissolvente foi removido em vácuo à temperatura ambiente, seguindo-se a purificação do resíduo numa coluna de cromatografia líquida de média pressão, eluindo-se com benzeno/acetona (7:3).

Efeitos in vitro de alguns penta-4-eno-1-ínicos e de derivados sobre culturas de células

As culturas de células foram cultivadas sob condições padrão a 37°C em meio essencial mínimo de Eagle (M.E.M., Gibco) com glutamina e aminoácidos não essenciais, suplementado com 10% de soro de vitelo fetal (State Vaccine Institute, Cidade do Cabo). As células para as subculturas foram obtidas de culturas de células 90-100% confluentes por tripsinização com tampão de EDTA-Dulbecco isento de íons cálcio e magnésio, contendo 0,025% de tripsina. A tripsina foi inativada colocando a suspensão das células cultivadas em M.E.M. contendo 10% de soro de vitelo fetal. As suspensões de células foram em seguida diluídas convenientemente ao volume final, dependendo do número de células obtido e do perfil de crescimento do tipo de células. As suspensões de células diluídas foram em seguida introduzidas à razão de 1,0 ml em balões de culturas de células preparados contendo 8,9 ml de meio de cultura. Estas culturas foram incubadas durante 24 h e os meios foram mudados antes da adição dos compostos de ensaio.

Os compostos em ensaio foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (Merck) e adicionados à razão de 0,1 ml aos meios numa diluição apropriada para dar a concentração final pretendida.

Em cada série de experiências as culturas de controle foram tratadas com quantidades equivalentes

tes de dissolventes sem o composto de ensaio. As culturas foram examinadas diariamente, geralmente por um período de 4 dias, e registaram-se o crescimento das células e outros efeitos citopáticos. Foram também determinados durante a contagem configurações e tamanhos anormais das células.

Estes incluíram:

- (i) M (52) B : Sarcoma de rato
 - (ii) Mel BL6 BL06 : Melanoma de rato
 - (iii) HOC : Carcinoma de esófago humano
 - (iv) HeLa : Cancro cervical humano
- ATCC No.CCL2
- (v) P27 : Células de mesoteliona humano
 - (vi) Células "Loots" : Adenocarcinoma derivado humano
 - (vii) Chang : células de conjuntiva Chang
- ATCC No.CCL20.2

Os resultados são apresentados nas tabelas 2 a 8.

Avaliação da toxicidade aguda de alguns penta-4-eno-1-inos e derivados.

Alguns compostos foram submetidos a ensaios preliminares de toxicidade aguda em ratos e ratazanas. Soluções ou suspensões dos compostos escolhidos foram preparados em óleo vegetal. Os volumes administrados são mantidos constantes em 10,0 ml por kg. Em cada caso um número igual de machos e fêmeas foram tratados com uma só dose. Todos os animais foram observados durante 7 dias quanto aos sinais de efeitos tóxicos e/ou farmacodinâmicos. Foram realizadas necrópsias em todos os animais sobreviventes. Os resultados são apresentados na tabela 9.



TABELA 2:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CELULAS: SARCOMA DE RATO
M(52)B

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (intervalo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular µg/ml do meio
1	12.5 - 25.0
3	50.0 - 75.0
7	60.0 - 80.0
8	60.0 - 80.0
16	20.0 - 40.0
23	75.0 - 100.0

TABELA 3:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CELULAS: MELANOMA DO RATO
B16 - BL6

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (intervalo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular µg/ml do meio
1	10.0 - 25.0
16	20.0 - 50.0
25	12.5 - 25.0

TABELA 4:

Inibição de Crescimento de Células: CARCINOMA DO ISÓFAGO
HUMANO

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (intervalo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular $\mu\text{g/ml}$ do meio
1	25.0 - 50.0
2	50.0 - 100.0
3	25.0 - 50.0
5	> - 25.0
6	10.0 - 20.0
23	20.0 - 50.0

TABELA 5:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CÉLULAS: CANCRO CERVICAL HUMANO

HeLa ATCC Nº. CCL2

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (intervalo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular $\mu\text{g/ml}$ do meio
1	20.0 - 40.0
2	50.0 - 75.0
3	40.0 - 60.0
6	60.0 - 100.0
8	60.0 - 100.0
9	60.0 - 100.0
10	25.0 - 50.0
11	25.0 - 50.0
13	50.0 - 100.0
15	25.0 - 50.0
16	25.0 - 50.0
17	20.0 - 25.0
18	25.0 - 50.0
19	20.0 - 40.0
20	25.0 - 50.0
21	25.0 - 50.0
23	60.0 - 100.0
24	25.0 - 50.0
25	5.0 - 10.0
26	20.0 - 40.0
29	50.0
30	50.0
31	25.0 - 50.0

TABELA 6:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CÉLULAS: MESOTELIOMA HUMANO P27

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (inter- valo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular µg/ml do meio
1	10.0 - 25.0
3	25.0 - 50.0
8	40.0 - 60.0
16	25.0 - 50.0
17	20.0 - 50.0



TABELA 7:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CELULAS: CÉLULAS DE "LOOT'S
ADENOCARCINOMA HUMANA

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (inter- valo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular µg/ml do meio
1	12.5 - 25.0
16	12.5 - 25.0
23	25.0 - 50.0

TABELA 8:

INIBIÇÃO DE CRESCIMENTO DE CELULAS: CÉLULAS DE CONJUNTIVA
CHANG
ATCC Nº. CCL20.2

PRODUTO Nº	Concentração inibitória mínima (inter- valo) que produz aproximadamente 50% de redução do crescimento celular µg/ml do meio
1	20.0 - 25.0
23	25.0 - 75.0
25	2.5 - 10.0
26	2.5 - 10.0

TABELA 9:

TOXICIDADE AGUDA DE ALGUNS PENTA-4-ENO-1-INOS E DOS DERIVADOS

PRODUTO Nº.	MINIMA DOSE SIMPLES TOLERADA mg/kg DE PESO CORPORAL		
	RATOS	RATAZANAS	VIA
P ₂	≥ 500	≥ 250	P.O.
	≥ 200	≥ 100	I.P.
2	≥ 1000	500	P.O.
3	500	1500	P.O.
11	≥ 1000		P.O.
16	500	500	P.O.
17	500	500	P.O.
19	250		P.O.
23	750		P.O.

NOTAS: maior do que

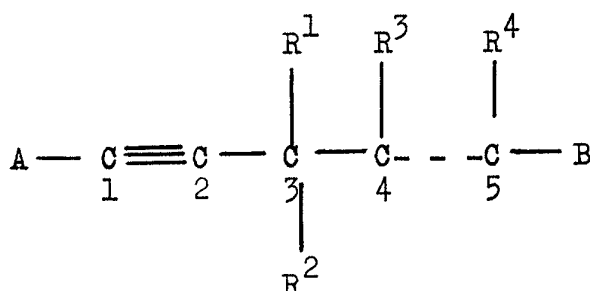
P.O. por via oral

I.P. por via intraperitoneal

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

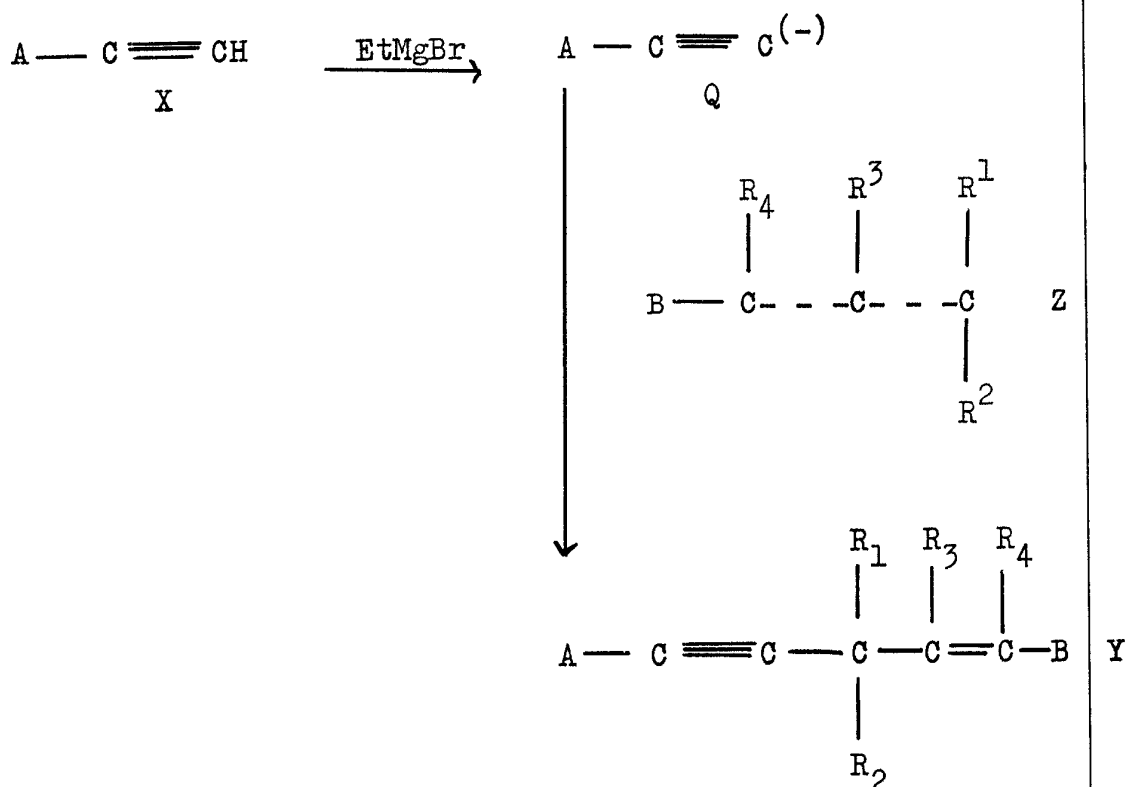
Processo para a preparação de compostos com a fórmula geral



em que a ligação entre os átomos de carbono 4 e 5 é insaturada e em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem representar hidrogénio, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halogeneto, hidroxilo, $-NH_2$, $-SH$, amida ou outros substituintes análogos nos quais qualquer grupo ligado às cadeias pentenino são considerados como substituintes, ou ambos R^1 e R^2 considerados como em conjunto podem representar $=O$, $=S$, $=N-Y$ (em que $Y = H$ ou OH) ou semelhantes; A e/ou B podem representar hidrogénio ou um grupo substituinte e de preferência um grupo alquilo, arilo ou aralquilo que pode incluir um ou mais átomos de oxigénio, azoto, enxofre ou outros átomos na cadeia de carbono, ou estrutura cíclica, ou nos grupos substituintes ligados aos mesmos, ou

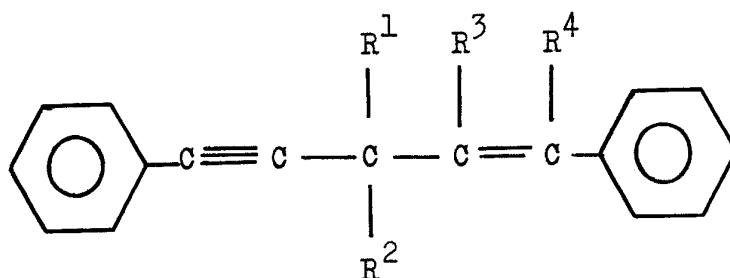
A e/ou B podem representar os grupos; hidrogénio, alquilo (de cadeia linear, ramificada ou cíclica) ou aromático incluindo sistemas heterocíclicos podendo todos estes grupos terminais ter como substituintes grupos funcionais em várias posições;

caracterizado pelo facto de corresponder à equação química abaixo, na qual A, B, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 tem os significados indicados acima;



- 2a -

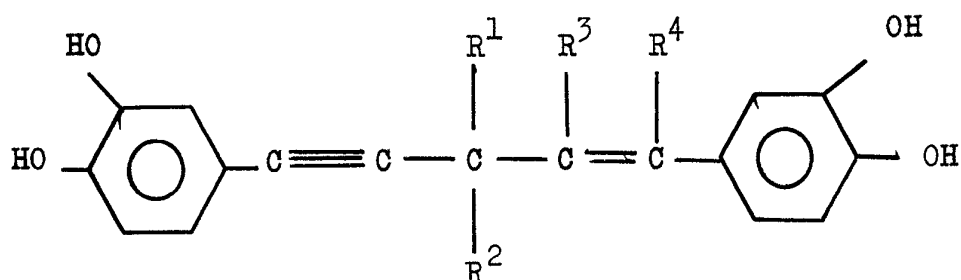
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula



na qual R^1 , R^3 e R^4 representam hidrogénio, alquilo, arilo, aralquilo ou acilo e R^2 representa hidrogénio, halogeneto, hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, amida ou substituintes análogos em que qualquer grupo ligado à cadeia pentenino será considerada como substituinte.

- 3ª -

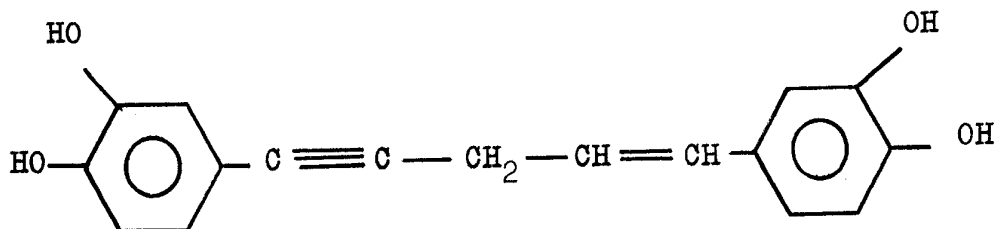
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula



na qual R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados indicados na reivindicação 2, e os derivados de hidroxilo dos mesmos.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula



- 28 -

Processo para a preparação de composições anticancerosas caracterizado pelo facto de se incorporar como substância activa uma substância de acordo com a invenção quando preparada pelo processo de acordo com as reivindicações anteriores.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado na Holanda em 30 de Junho de 1983, sob o nº. 83 17850.

Lisboa, 29 de Junho de 1984

