

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

(21) **PI0517664-6 A2**

(22) Data de Depósito: 10/11/2005
(43) Data da Publicação: 05/10/2010
(RPI 2074)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/409
A61K 41/00
C07D 487/22
A61P 35/00

(54) Título: **NOVOS DERIVADOS DE PORFIRINA, PARTICULARMENTE CLORINAS E/OU BACTERIOCLORINAS E AS SUAS APLICAÇÕES EM TERAPIA FOTODINÂMICA**

(30) Prioridade Unionista: 16/11/2004 FR 04/12149

(73) Titular(es): Universidade De Coimbra

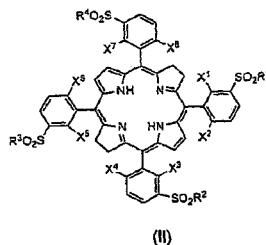
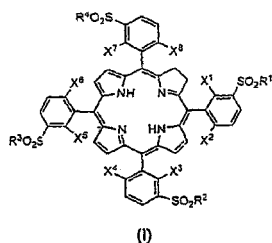
(72) Inventor(es): Carlos Monteiro, Luis Guilherme Arnaut Moreira, Maria Miguens Pereira, Sebastião José Formosinho Simões

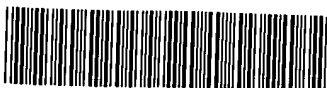
(74) Procurador(es): Matos & Associados - Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2005012212 de 10/11/2005

(87) Publicação Internacional: WO 2006/053707 de 26/05/2006

(57) Resumo: NOVOS DERIVADOS DE PORFIRINA, PARTICULARMENTE CLORINAS E/OU BACTERIOCLORINAS E AS SUAS APLICAÇÕES EM TERAPIA FOTODINÂMICA. A presente invenção se refere aos derivados de porfirinas, particularmente clorinas e/ou bacterioclorinas, de fórmula (I) e (II) utilizados em terapia fotodinâmica. De acordo com a invenção. $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, sejam átomos de halogênio ou átomos de hidrogênio; R^1, R^2, R^3, R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono. A presente invenção se refere igualmente a um medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano para utilização humana ou animal apresentando como princípio ativo um ou mais compostos.





PI0517664-6

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para: “**NOVOS DERIVADOS DE PORFIRINA, PARTICULARMENTE CLORINAS E/OU BACTERIOCLORINAS E AS SUAS APLICAÇÕES EM TERAPIA FOTODINÂMICA**”

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma técnica utilizada para tratar vários tipos de doenças, particularmente certos tipos de cânceres. Esta técnica consiste em marcar os tecidos patológicos com um agente fotosensibilizante, e depois induzir a destruição seletiva destes tecidos expondo-os a uma fonte de luz com um comprimento de onda específico. Esta luz monocromática é geralmente produzida por um laser ou um laser de diodo.

Por agente fotosensibilizante, se entende toda a molécula susceptível de armazenar energia luminosa, de ser ativado por ela e de ser assim responsável por numerosas reações bioquímicas.

O agente fotosensibilizante, geralmente entre 0,1 e 0,5 micromoles/kg de massa corporal, é administrado ao paciente, depois captado pelas células do organismo. A molécula fotosensibilizante se acumula preferencialmente nas células cancerosas, mas se mantém inativa até ser exposta a uma luz de comprimento de onda apropriado. A iluminação ou irradiação do tumor com a luz ativa a molécula, que reage então com o oxigênio e forma uma espécie transitória, particularmente o oxigênio singlete. O oxigênio singlete é uma molécula muito reativa e tóxica que destrói as células cancerosas nas quais o agente fotosensibilizante é concentrado.

Um determinado tempo separa a administração do agente fotosensibilizante e a sua ativação através da luz laser. A luz laser utilizada em terapia fotodinâmica é focalizada através de uma fibra óptica e é apenas aplicada durante alguns minutos. O médico mantém a fibra óptica nas proximidades do câncer a fim de administrar a quantidade correta de luz. Por esta razão, a terapia fotodinâmica apenas provoca pequenas lesões nas células sãs.

Durante a fase inicial de um câncer, o objetivo desta técnica pode ser de eliminar totalmente o câncer e de curar o paciente, mas, numa fase avançada, o objetivo pode ser de reduzir o volume do tumor a fim de aliviar o

paciente de alguns sintomas. Novas células normais substituem as células destruídas pela terapia fotodinâmica, o que permite uma cicatrização rápida após o tratamento e evita as cicatrizes geralmente pouco estéticas que podem ficar após outras formas de ablação dos tecidos.

5 Mesmo os pacientes já tratados por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia podem ser submetidos a esta técnica de maneira segura.

 Como exemplo de doenças que podem ser tratadas pela terapia fotodinâmica, podemos mencionar particularmente o câncer de estômago, de intestino, dos pulmões, de mama, do útero, do esôfago, dos ovários, do pâncreas,
10 do fígado, da bexiga, da bile, da língua, do cérebro, de pele, da tiróide, de próstata, da glândula parótida, assim como algumas doenças virais e/ou microbianas.

 A terapia fotodinâmica pode igualmente ser utilizada como meio de diagnóstico de certos tipos de cânceres. Para isso, é apenas necessário que as
15 moléculas fotosensibilizantes sejam fluorescentes, e, portanto, capazes de emitir luz após terem sido irradiadas.

 Atualmente é conhecida a utilização de certos derivados de porfirina, particularmente a hematoporfirina, como agentes fotosensibilizantes em terapia fotodinâmica. Este agente, conhecido sob a marca Photofrin,
20 depositado pela empresa AXCAN PHARMA INC., é uma mistura purificada de hematoporfirina. A hematoporfirina é por sua vez um derivado da hemoglobina de suínos.

 Por outro lado, o Photofrin[®] é a única molécula fotosensibilizante até hoje a ter recebido autorização de comercialização em vários países e,
25 particularmente na França, para o tratamento do câncer do esôfago.

 Apesar das vantagens apresentadas pelo Photofrin[®], tais como a sua solubilidade em meio aquoso, um bom rendimento de formação de oxigênio singleto e a sua facilidade de síntese, ele apresenta, contudo alguns inconvenientes.

30 Em primeiro lugar, o Photofrin[®] é ativado por uma luz de 630 nm. Ora, neste comprimento de onda, a penetração da luz nos tecidos é de apenas de 5 a 10 mm, o que constitui um problema no caso de tumores mais extensos e

mais profundos. Além disso, este agente fotosensibilizante provoca uma fotosensibilidade cutânea que dura até seis semanas após o tratamento. Por outro lado, o fato do Photofrin® ser uma mistura de várias moléculas, torna mais difícil a escolha da dose necessária, tanto do agente fotosensibilizante como da luz administrada.

Entre outros compostos em fase de estudo, denominados compostos de segunda geração, o documento WO-98/50386 descreve alguns derivados da benzoporfirina. Estes derivados apresentam algumas vantagens em relação ao Photofrin® pelo fato de absorverem a luz a um comprimento de onda de 690 nm e, em consequência, podem ser utilizados no tratamento de cânceres mais extensos e mais profundos. Estes derivados apresentam por outro lado uma melhor seletividade para com as células cancerosas.

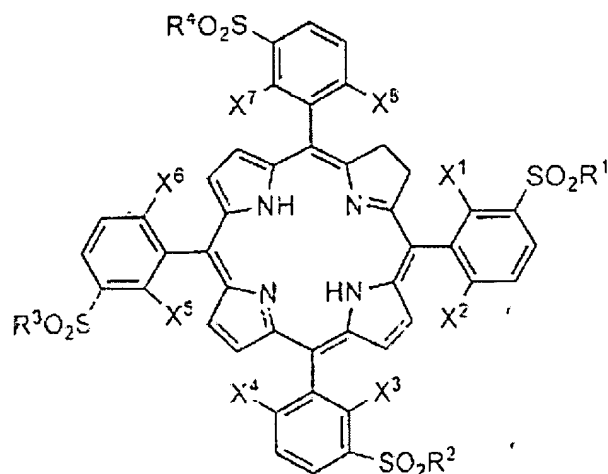
No entanto, certos problemas ligados à seletividade, à absorção da luz e à toxicidade persistem.

O objetivo da presente invenção é propor novos derivados de porfirinas, tais como particularmente clorinas e/ou bacterioclorinas, que resolvam os inconvenientes mencionados acima, particularmente no que diz respeito à acumulação preferencial nas células cancerosas, uma melhor estabilidade e uma fototoxicidade mais fraca.

Um outro objetivo da presente invenção é propor um medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano a fim de ser utilizado em terapia fotodinâmica.

Outros objetivos e vantagens da invenção serão mencionados na descrição que se segue, que é dada apenas a título indicativo e que não tem como objetivo limitá-la.

A presente invenção diz respeito a um derivado de porfirina, particularmente clorina, de fórmula:

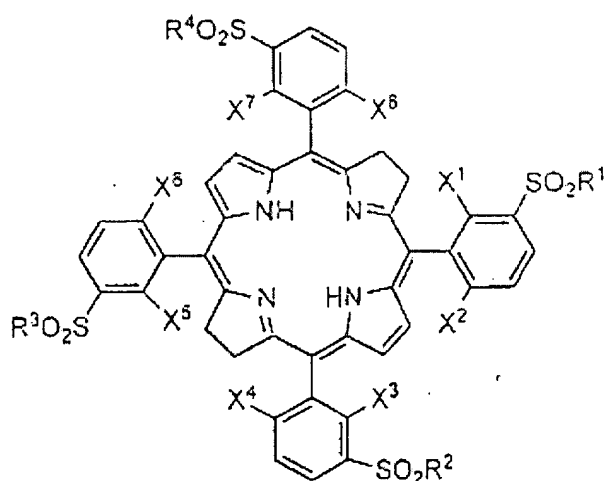


Fórmula (I)

na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio,
- R^1, R^2, R^3, R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

A presente invenção diz igualmente respeito a um derivado de porfirina, particularmente bacterioclorina, de fórmula:



Formula (II)

na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio,

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

Uma das vantagens destes derivados se deve a presença do grupo clorossulfonil na molécula, como descrito na presente invenção, o que permite de introduzir de uma maneira fácil e eficaz uma grande variedade de grupos químicos.

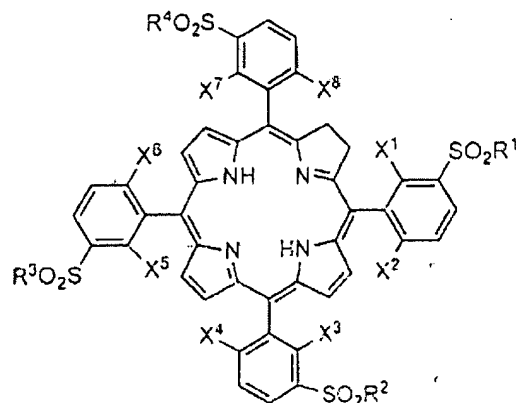
A presente invenção diz igualmente respeito a um medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano para utilização humana ou animal, apresentando como princípio ativo principal um ou vários compostos descritos na presente invenção.

A invenção tornar-se-á mais compressível através da leitura da descrição seguinte, acompanhada pelos desenhos anexos e para os quais:

- a **figura 1** representa o espectro de absorção da clorina de acordo com a fórmula (I) em solução aquosa antes (linha cheia) e depois (linha pontilhada) da irradiação da amostra pela segunda harmónica de um laser Nd:YAG,

- a **figura 2** representa o espectro de absorção da bacterioclorina de acordo com a fórmula (II) em solução aquosa antes (linha cheia) e depois (linha pontilhada) da irradiação da amostra pela segunda harmónica de um laser Nd:YAG.

A presente invenção diz respeito, em primeiro lugar, a um derivado de porfirina, particularmente clorina, de fórmula:



Fórmula (I)

na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio,

- R^1, R^2, R^3, R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

Uma das vantagens deste tipo de derivados se deve ao fato deles serem anfífilicos. O carácter anfífilico é essencial para que as moléculas possam atravessar a membrana celular e se acumular no interior das células.

Por molécula anfífilica, se entende toda molécula que apresenta simultaneamente um carácter hidrofílico e hidrofóbico.

Este tipo de derivados apresenta uma banda de absorção a 650 nm, como ilustrado na figura 1.

A presente invenção se refere igualmente aos derivados correspondendo a fórmula (I), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio, de tal maneira que pelo menos um dos radicais X de cada um dos pares $X^1/X^2, X^3/X^4, X^5/X^6, X^7/X^8$ seja um átomo de halogênio.

Uma das vantagens deste tipo particular de derivados se deve a presença de átomos de halogênio nas posições orto do grupo fenila que aumenta o rendimento quântico de formação do estado tripleto, sem, no entanto diminuir significativamente o seu tempo de vida. Com um rendimento quântico mais elevado, o estado tripleto pode transferir a sua energia de maneira mais eficaz para o oxigênio tendo como consequência um rendimento de formação do oxigênio singleto mais elevado.

Por outro lado, os átomos de halogênio nas posições orto do grupo fenila tornam também o macrociclo tetrapirrólico mais estável e, portanto, mais eficaz para a sua utilização em terapia fotodinâmica.

Ainda de acordo com a presente invenção, e em conformidade com a fórmula (I):

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro ou átomos de flúor,

- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,

- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

De acordo com uma outra variante da presente invenção, e em conformidade com a fórmula (I):

5 - X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro ou átomos de flúor,

- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,

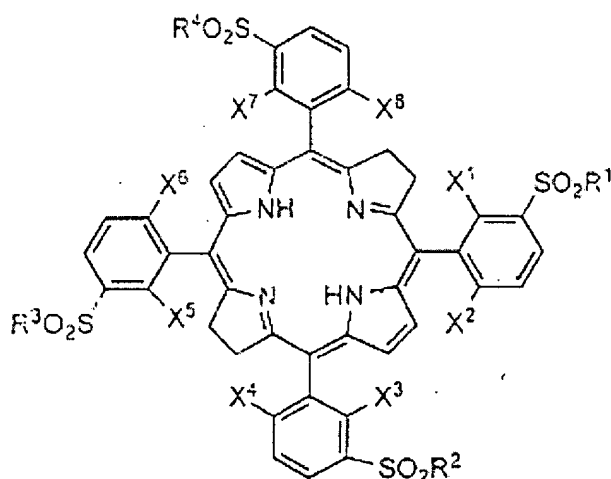
- R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos $-OH$.

Além disso, a presente invenção se refere aos derivados que correspondem a fórmula (I), na qual:

10 - $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,

- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro ou grupos $-OH$.

A presente invenção se refere também a um derivado de porfirina, particularmente bacterioclorina, de fórmula:



Fórmula (II)

na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio,

20 - R^1, R^2, R^3, R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: $-OH$, aminoácidos, $-OR$ e $-NHR$ e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

Como para o caso das clorinas descritas previamente, uma das vantagens deste tipo de derivados se deve ao fato delas serem anfifílicas.

Uma outra vantagem destes derivados, particularmente da bacterioclorina correspondente a fórmula (II), é o fato de absorver a luz na região do vermelho a 750 nm, como ilustrado na figura 2. Para este comprimento de onda, os efeitos de ecrã provocados pelos tecidos humanos, particularmente pela hemoglobina, são mínimos, o que permite aumentar a “quantidade” de luz que atinge os agentes fotosensibilizantes no interior das células.

A presente invenção se refere igualmente aos derivados correspondendo a fórmula (II), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, seleccionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio, de tal maneira que pelo menos um dos radicais X de cada um dos pares $X^1/X^2, X^3/X^4, X^5/X^6, X^7/X^8$ seja um átomo de halogênio.

Como para o caso da clorina descrita previamente, a presença de átomos de halogênio nas posições orto do grupo fenila, aumenta o rendimento quântico de formação do estado tripleto, sem, no entanto diminuir significativamente o seu tempo de vida, e, por conseguinte, aumenta igualmente o rendimento de formação do oxigênio singleto.

A presente invenção se refere igualmente a alguns derivados, de acordo com a fórmula (II), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro ou átomos de flúor,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

De acordo com uma outra variante da presente invenção, e em conformidade com a formula (II):

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro ou átomos de flúor,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos -OH.

Além disso, a presente invenção se refere aos derivados que correspondem a formula (II), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro ou grupos -OH.

A presença de átomos de halogênio nas posições orto do grupo fenila, torna igualmente o macrociclo pirrólico e os seus derivados mais estáveis.

De acordo com a presente invenção, os átomos de halogênio são flúor e/ou cloro e/ou bromo.

5 Um outro objetivo de presente invenção consiste no processo de preparação dos derivados descritos previamente compreendendo as seguintes etapas:

- uma etapa de clorossulfonação da correspondente porfirina halogenada,

10 - uma etapa de redução da porfirina halogenada e clorossulfonada sa clorina e/ou sa bacterioclorina com hidrazida e na presença de bases orgânicas impedidas,

- uma etapa de acoplamento entre o grupo clorossulfonado e as aminas e/ou aminoácidos e/ou álcoois, ou a hidrólise do cloro do grupo

15 clorossulfonado com água.

A título de exemplo, não limitativo, a síntese química do derivado correspondente a fórmula (I) na qual:

- X^2 , X^4 , X^6 e X^8 são átomos de cloro,

- X^1 , X^3 , X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,

20 - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são grupos $-OH$,

foi realizada da seguinte maneira:

5,10,15,20-tetrakis(2-cloro-3-clorossulfonilfenil)porfirina (0,0658 g, $6,55 \times 10^{-5}$ mol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida e/ou tolueno, e/ou piridina e/ou picolina (50 mL) seca e destilada previamente, e a temperatura da

25 mistura reacional foi aumentada de 50 a 150 °C. Em seguida, uma solução de *p*-toluenossulfonil hidrazida ($5,5 \times 10^{-5}$ mol) e uma base orgânica impedida, como por exemplo, o DABCO e/ou o DBU em DMF (5 mL) foi adicionada à mistura reacional. A mistura foi deixada sob agitação a 150 °C em atmosfera de nitrogênio e ao abrigo da luz. A evolução da reacção foi seguida por

30 espectroscopia do visível até que a banda Q em 650 nm atingisse o seu máximo.

Em seguida, o solvente foi evaporado e a mistura reacional foi tratada e o produto obtido foi hidrolisado com água e purificado por extração

solvente-solvente. Após a recristalização com uma mistura metanol/diclorometano, o produto foi obtido com um rendimento de 80%.

Espectroscopia de massa (FAB), m/z : 1075 (pico central).

Vis-UV (solução tampão NaOH, KH_2PO_4), comprimento de onda
5 máximo (em nm): 414, 516, 542, 598, 649.

Rendimento quântico de fluorescência: 0,04.

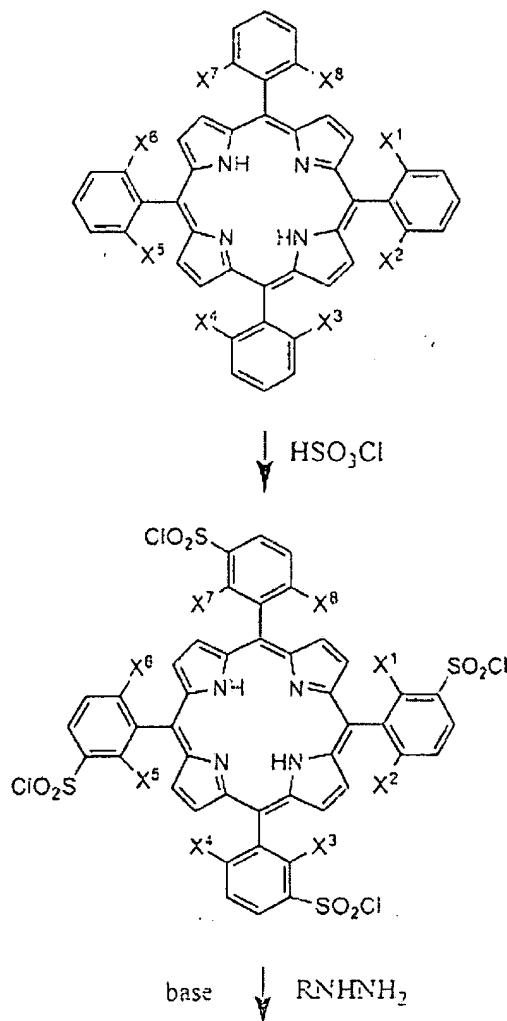
Tempo de vida do estado tripleto numa solução aquosa saturada de
nitrogênio: 235 μs .

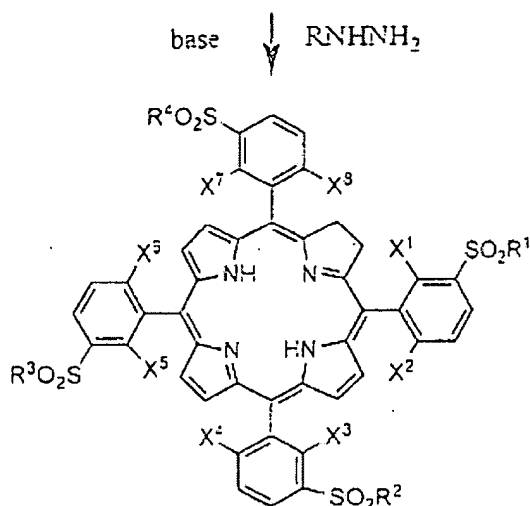
Tempo de vida do estado tripleto numa solução aquosa saturada de
10 ar: 3,88 μs .

Rendimento quântico de formação de oxigênio singlete numa
solução aquosa deuterada: 0,56.

Tempo de vida do oxigênio singlete: 65 μs em água deuterada.

De maneira esquemática, a reação pode ser descrita como se segue:





Igualmente, a título de exemplo, não limitativo, a síntese química do derivado correspondente a fórmula (II) na qual:

- X², X⁴, X⁶ e X⁸ são átomos de cloro,
- X¹, X³, X⁵ e X⁷ são átomos de hidrogênio,
- R¹, R², R³, R⁴ são grupos -OH,

foi realizada da seguinte maneira:

5,10,15,20-tetrakis(2-cloro-3-clorossulfonilfenil)porfirina (0,0658 g, $6,55 \times 10^{-5}$ mol) foi dissolvida em N,N-dimetilformamida e/ou piridina e/ou picolina (50 mL) seca e destilada previamente, e a temperatura foi aumentada de 50 a 150 °C. Em seguida, uma solução de *p*-toluenosulfonil hidrazida (130×10^{-5} mol) e DABCO em DMF (5 mL) foi adicionada à mistura reacional. A mistura foi deixada sob agitação a 150 °C em atmosfera de nitrogênio e ao abrigo da luz. A evolução da reação foi seguida por espectroscopia do visível até que a banda Q a 750 nm atingisse o seu máximo.

Em seguida, o solvente foi evaporado e a mistura reacional foi tratada e o produto obtido foi hidrolisado com água para dar o produto desejado com um rendimento de 77%.

Espectroscopia de massa (FAB), m/z:1077 (pico central).

Vis-UV (solução tampão NaOH, KH₂PO₄), comprimento de onda máximo (em nm): 353, 376, 486, 518, 606, 748.

Rendimento quântico de fluorescência: 0,013.

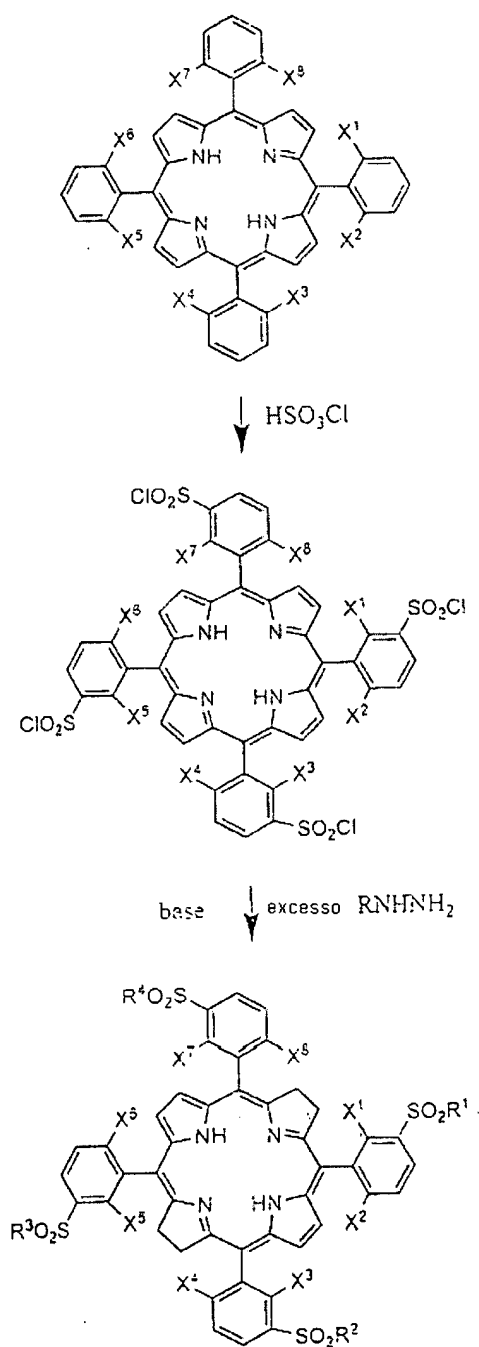
Tempo de vida do estado tripleto numa solução aquosa saturada de nitrogênio: 235 μs.

Tempo de vida do estado tripleto numa solução aquosa saturada de ar: 3,88 μ s.

Rendimento quântico de formação de oxigênio singlete numa solução aquosa deuterada é superior em 30%.

5 Tempo de vida do oxigênio singlete: 65 μ s em água deuterada.

Igualmente, de maneira esquemática, a reação pode ser descrita como se segue:



10

A

5,10,15,20-tetrakis(2-cloro-3-clorossulfonilfenil)porfirina utilizada como porfirina inicial na síntese da clorina e da bacterioclorina descrita

acima, é conhecida do versado na técnica e foi descrita na literatura, particularmente no *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28: 635 (1991).

De acordo com a presente invenção, os rendimentos quânticos de formação do oxigênio singleto foram obtidos por comparação entre a intensidade de fosforescência do oxigênio singleto em um comprimento de onda de 1270 nm numa solução contendo o agente fotosensibilizante para estudar e a intensidade de fosforescência obtida a partir de uma outra solução apresentando a mesma absorvância para o mesmo comprimento de onda, e contendo um agente fotosensibilizante de referência.

De acordo com a presente invenção, o agente fotosensibilizante de referência utilizado é a *meso*-tetrakis(3-sulfofenil)porfirina (TPPS) cujo valor do rendimento quântico de formação do oxigênio singleto em água deuterada é de 0,64 para um pH de 7,4 (Photochem. Photobiol, 70: 391, 1999).

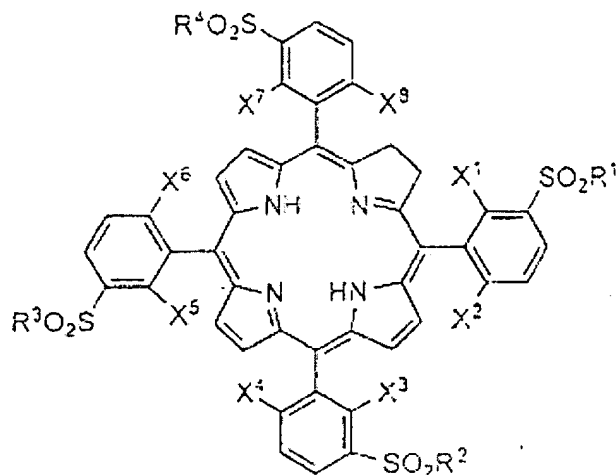
A presente invenção se refere igualmente a um medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano para utilização humana ou animal, apresentando como princípio ativo principal um ou mais compostos tais como descritos acima.

Este tipo de medicamento, utilizado particularmente em terapia fotodinâmica, pode também conter um ou vários excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Naturalmente, outras modalidades de realização da presente invenção podem ser concebidas por um versado na técnica, sem com isso sair do âmbito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1 - Derivados de porfirina, particularmente clorina, de fórmula:



Fórmula (I)

caracterizado por:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, serem cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio, de tal maneira que pelo menos um dos radicais X de cada um dos pares $X^1/X^2, X^3/X^4, X^5/X^6, X^7/X^8$ seja um átomo de halogênio,

- R^1, R^2, R^3, R^4 , serem cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

2 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a fórmula (I), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro,
- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

3 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a formula (I), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de flúor,
- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

4 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a formula (I), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro,
- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos $-OH$.

5 5 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a formula (I), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de flúor,
- X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos $-OH$.

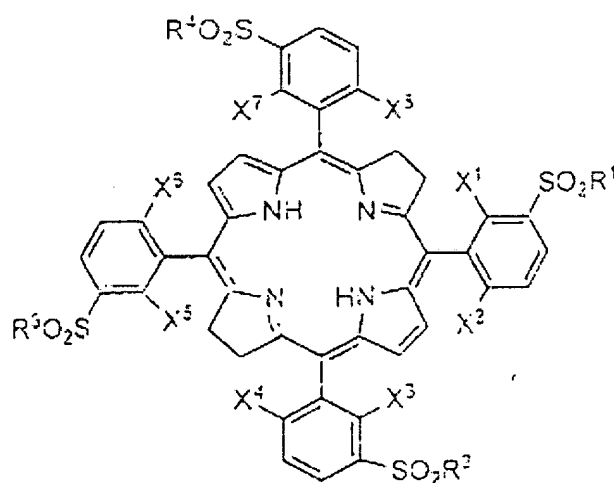
10 6 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a formula (I), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

15 7 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a formula (I), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos $-OH$.

20 8 - Derivados de porfirina, particularmente bacterioclorina, de fórmula:



Fórmula (II)

caracterizado por:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, serem cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio,

- R^1, R^2, R^3, R^4 , serem cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono.

9 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir de átomos de halogênio e/ou átomos de hidrogênio, de tal maneira que pelo menos um dos radicais X de cada um dos pares $X^1/X^2, X^3/X^4, X^5/X^6, X^7/X^8$ seja um átomo de halogênio.

10 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

11 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de flúor,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

12 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de cloro,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos -OH.

13 - Derivados de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- X^2, X^4, X^6 e X^8 são átomos de flúor,
 - X^1, X^3, X^5 e X^7 são átomos de hidrogênio,
 - R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos -OH.

14 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são átomos de cloro.

5 15 - Derivados de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** corresponder a fórmula (II), na qual:

- $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ são átomos de cloro,
- R^1, R^2, R^3, R^4 são grupos -OH.

10 16 - Derivados de porfírina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado por** os átomos de halogênio serem o flúor e/ou o cloro e/ou o bromo.

17 - Processo de preparação dos derivados de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** compreender:

- uma etapa de redução da correspondente porfírina halogenada e clorossulfonada da clorina e/ou da bacterioclorina com hidrazida e as bases orgânicas impedidas,
- uma etapa de acoplamento entre o grupo clorossulfonado e aminas e/ou aminoácidos e/ou álcoois.

20 18 - Processo de preparação dos derivados de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado por** compreender:

- uma etapa de redução da correspondente porfírina halogenada e clorossulfonada da clorina e/ou da bacterioclorina com hidrazida e as bases orgânicas impedidas,
- uma etapa de hidrólise do cloro do grupo clorossulfonado.

25 19 - Medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano para utilização humana ou animal, **caracterizado por** apresentar como princípio ativo principal um ou mais compostos de acordo com as reivindicações de 1 a 16

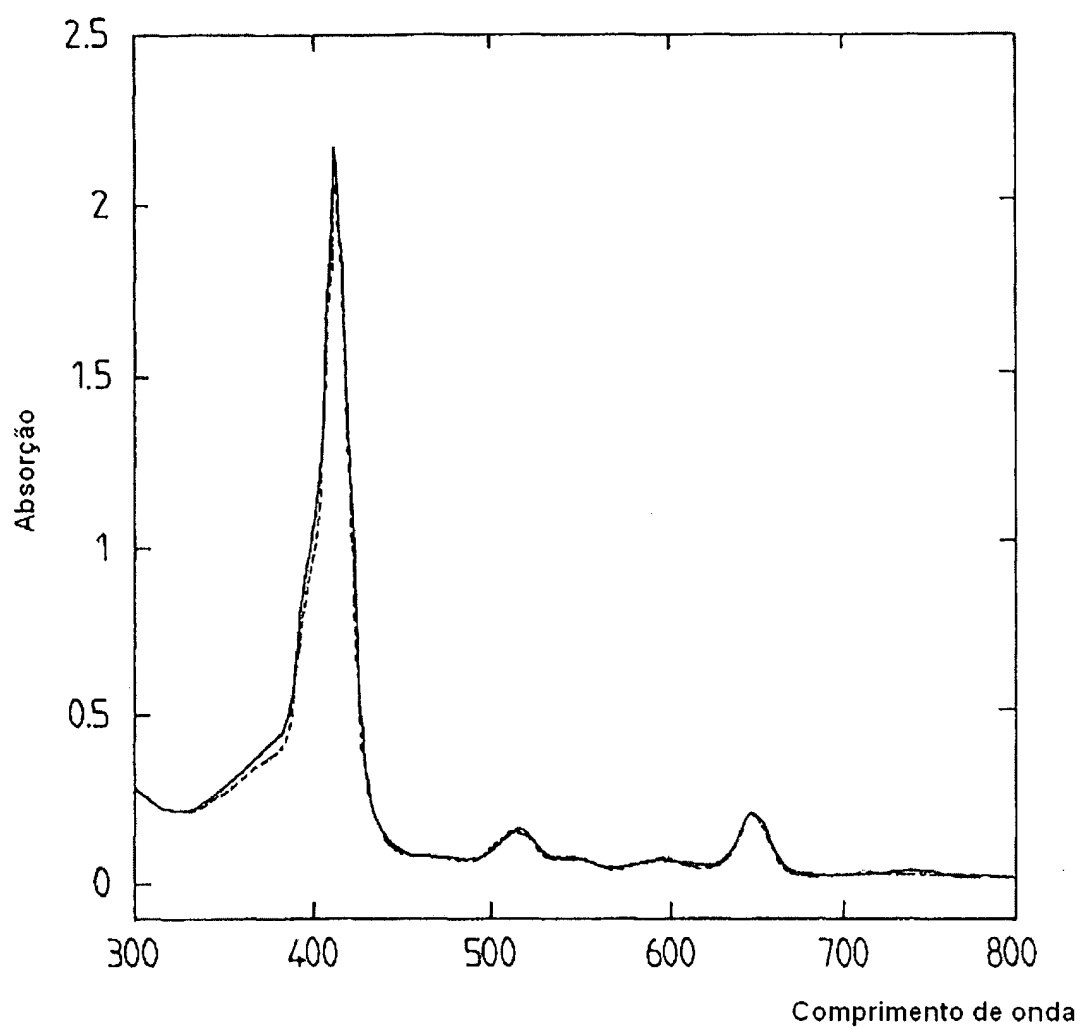


FIGURA 1

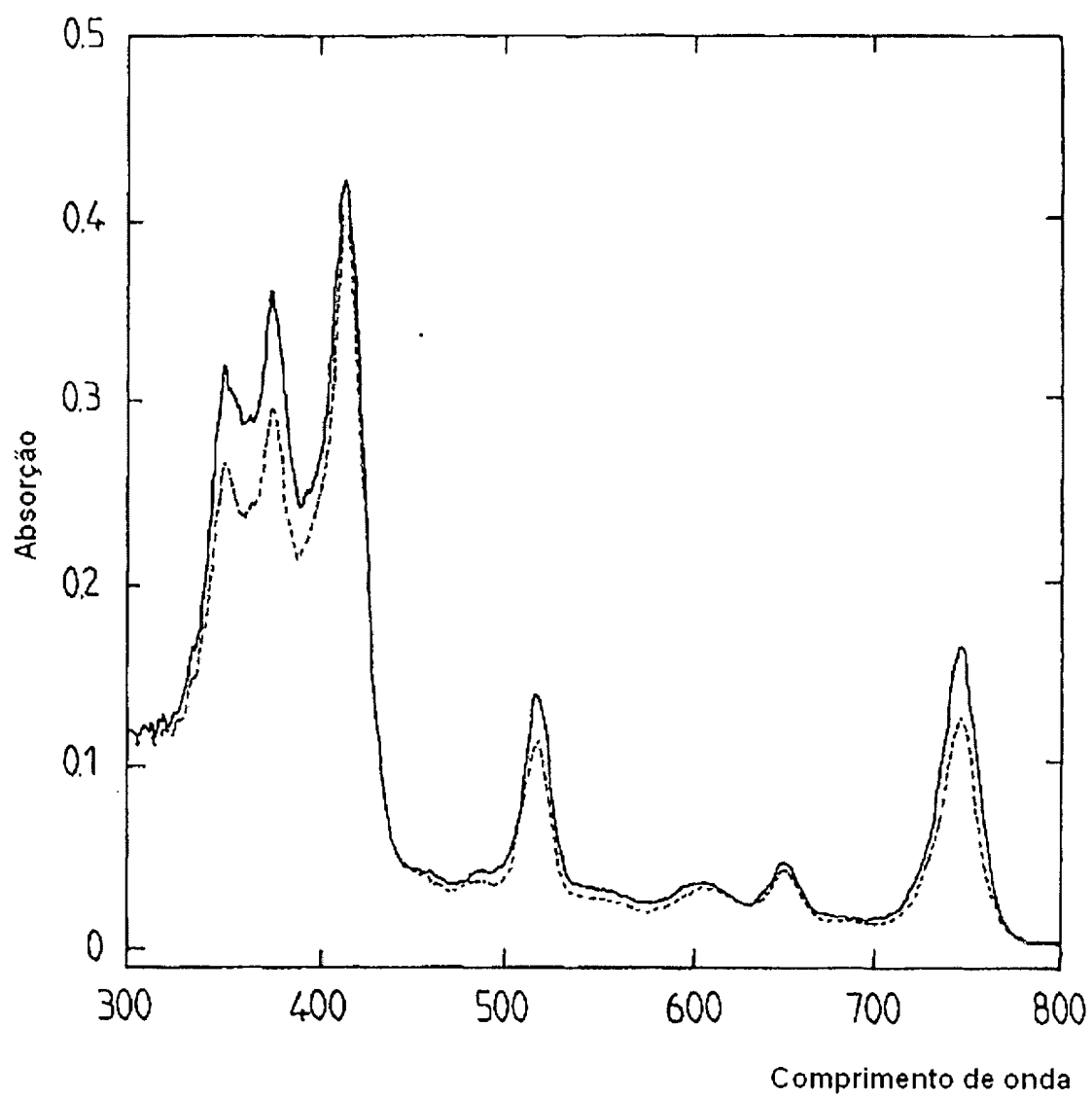
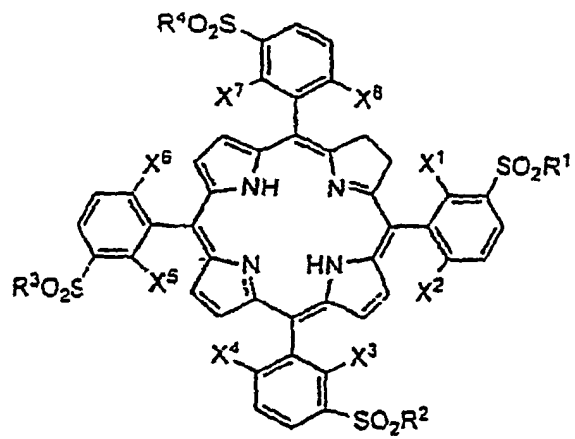
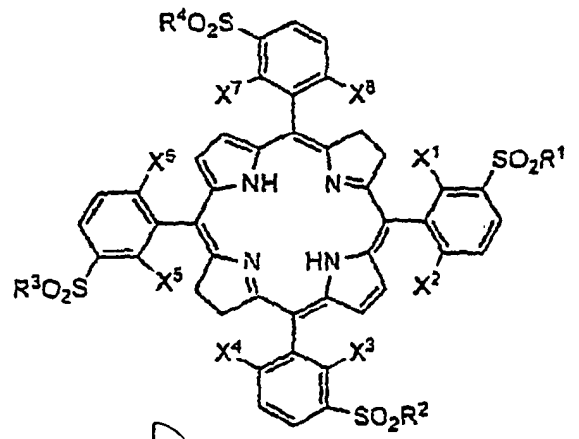


FIGURA 2



(I)

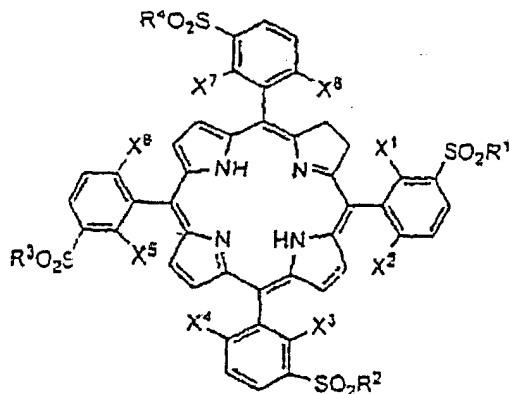


(II)

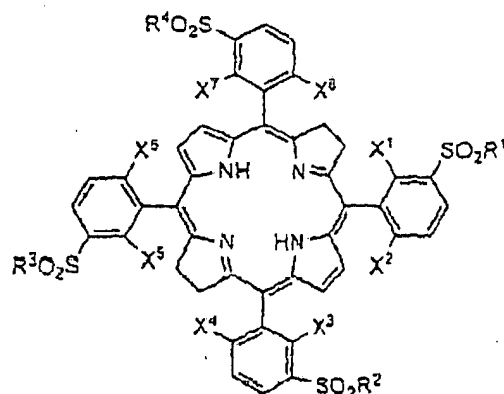
RESUMO

Pedido de Patente de invenção para: "NOVOS DERIVADOS DE PORFIRINA, PARTICULARMENTE CLORINAS E/OU BACTERIOCLORINAS E AS SUAS APLICAÇÕES EM TERAPIA FOTODINÂMICA"

A presente invenção se refere aos derivados de porfirinas, particularmente clorinas e/ou bacterioclorinas, de formula (I) e (II) utilizados em terapia fotodinâmica. De acordo com a invenção, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, são cada um, iguais ou diferentes, sejam átomos de halogênio ou átomos de hidrogênio; R^1, R^2, R^3, R^4 , são cada um, iguais ou diferentes, selecionados a partir dos grupos: -OH, aminoácidos, -OR e -NHR e/ou átomo de cloro, nos quais R é um grupo alquila com 1 a 12 átomos de carbono. A presente invenção se refere igualmente a um medicamento anticanceroso e/ou antiviral e/ou antimicrobiano para utilização humana ou animal apresentando como princípio ativo um ou mais compostos.



(I)



(II)