



- (51) Classificação Internacional de Patentes :
C07D 219/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
- (21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR20 12/0005 18
- (22) Data do Depósito Internacional :
19 de Dezembro de 2012 (19.12.2012)
- (25) Língua de Depósito Internacional :
Português
- (26) Língua de Publicação :
Português
- (30) Dados Relativos à Prioridade :
PI 1105924-9
19 de Dezembro de 2011 (19.12.2011) BR
- (71) Requerentes : CENTRO BRASILEIRO DE
PESQUISAS FÍSICAS - CBPF [BR/BR]; Rua Dr. Xavier
Sigaud, nº150 Urca, CEP: 22290-180, Rio de Janeiro - RJ
(BR). UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - UFPE [BR/BR]; Av. Professor Moraes
Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - Pernambuco
(BR).
- (72) Inventores : MARCOS DE CASTRO CARVALHO;
Rua General Severiano No.40, Apto 421, Botafogo, CEP:

22290-040 (BR). Gerson Silva Paiva; Av. Prado Júnior
No.335, Apto 1103, Copacabana, CEP 23550-101, Rio de
Janeiro - RJ (BR). Ivone Antônia de Souza; Rua PROFa
Anunciada da Rocha melo, No.70, Apto 1802, Bairro
Madalena, CEP 50710-390, Recife/PE (BR).

(74) Mandatário : TOLEDO DE CAMPOS, Gabriela; Rua
Lauro Muller, N° 455, Sala 300, Urca, CEP 22290-160,
Rio de Janeiro - RJ (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

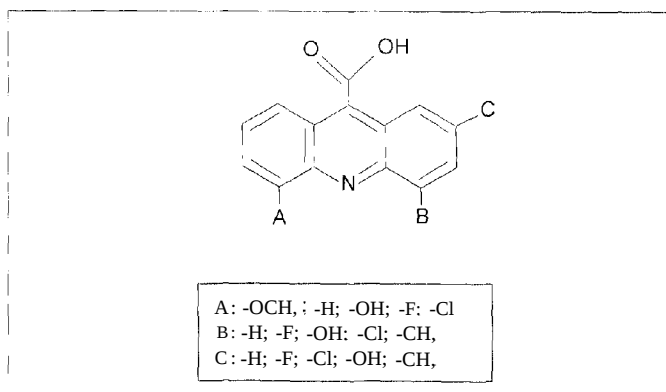
(84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos
os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ,

(Continua na página seguinte)

(54) Title : MOLECULAR COMPOUND COMPRISING AN ACRIDINE MOLECULE CHEMICALLY LINKED TO A CARBOXYLIC GROUP, WHICH CAN BE USED FOR THE SELECTIVE DESTRUCTION OF SOLID TUMOUR CELLS

(54) Título : COMPOSTO MOLECULAR QUE COMPREENDE UMA MOLÉCULA DE ACRIDINA LIGADA QUIMICAMENTE A UM GRUPAMENTO CARBOXÍLICO ÚTIL PARA A DESTRUIÇÃO SELETIVA DE CÉLULAS DE TUMORES SÓLIDOS

Fig . 2



(57) Abstract : The present invention relates to oncology, in particular to a molecular compound denominated here as "oncologne", which is capable of selectively destroying solid tumour cells without affecting rapidly replicating healthy cells. The present invention provides a product comprising a molecular compound denominated oncologne, which is selectively targeted to the interior of tumours by means of a carboxylic group that neutralizes the negative electrical charge thereof, for transporting the acridine drug to the DNA in the tumour cells, preventing the replication thereof and causing apoptosis or cellular self-destruction of the tumour cells.

(57) Resumo :

(Continua na página seguinte)



RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarações sob a Regra 4.17 :

— *relativa à autoria da invenção (Regra 4.1 7(iv))*

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

A presente invenção refere-se à oncologia, em particular a um composto molecular, denominado aqui de "oncologne", capaz de destruir seletivamente células de tumores sólidos sem afetar células saudáveis de replicação rápida. A presente invenção fornece um produto que compreende um composto molecular, denominado oncologne, guiado de forma seletiva para o interior dos tumores, através de um grupamento carboxílico que neutraliza a sua carga elétrica negativa, para carrear o fármaco acridina ao DNA das células tumorais, impedindo a sua reprodução e levando as células tumorais à apoptose ou auto[^] destruição celular.

Composto molecular que compreende uma molécula de acridina ligada quimicamente a um grupamento carboxílico útil para a destruição seletiva de células de tumores sólidos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto molecular, denominado aqui de "oncoloose", capaz de destruir seletivamente células de tumores sólidos sem afetar células saudáveis de replicação rápida.

Antecedentes da Invenção

Os compostos quimioterápicos são aqueles comumente utilizados no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando a quimioterapia é aplicada ao câncer, é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral.

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação de estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas.

A quimioterapia funciona ao interromper ou retardar o crescimento de células de câncer, as quais crescem e se dividem rapidamente. Entretanto, a quimioterapia também pode danificar células saudáveis que se dividem rapidamente, como aquelas no revestimento da boca e intestino, as dos glóbulos brancos, responsáveis pela defesa, ou as que fazem o cabelo

crescer. Isso pode resultar muitas vezes em complicações renais e cardíacas.

O principal objetivo no desenvolvimento de agentes quimioterápicos antineoplásicos é a melhoria da seletividade e a consequente redução dos efeitos colaterais indesejáveis. Uma das possibilidades que surgiu no estado da arte para resolver esse problema, mencionada na Patente US 5.622.936, foi o uso de pró-drogas. Pró-drogas são drogas que são ativadas no sítio ou dentro da célula alvo, ou que são detoxicadas com células não-alvo.

Algumas moléculas com atividade antitumoral foram citadas em documentos de patentes, inclusive documentos brasileiros, mas nenhuma delas atingia somente as células tumorais. O pedido de patente brasileiro BR0601827 (Pitta, I.R. et al.), depositado em 24 de março de 2006, refere-se a compostos derivados acriclino-tiazolidínicos denominados tiazacridinas e imidazacridinas, que tiveram ação antitumoral, e os respectivos processos de síntese química, bem como seu uso terapêutico como fármaco capaz de produzir efeitos antitumorais.

É conhecido no estado da técnica que azoindinas e acridinas são eficazes no combate de processos infecciosos. A acridina (di-benzenc [b,e]piridina ou 10-azaaantraceno) foi isolada por Graebe em 1871; isolada a partir de óleos de alto ponto de ebulição em 1926, por Wirth (Patentes DE 440771 e GB 214756); preparada a partir do ácido N-fenilantranílico por Perkin, em 1923 (Patente GB 214756); a partir de Cantranilato por Koller, em 1928 (*Monatsh.* 50,51); passando o vapor de benzilanilina por um fio de platina quente por Myer, em 1916 (*Monatsh.*, 37,698) e por Ullmann, em 1907 (Ser. 40, 2521). As acridinas eram comumente utilizadas em corantes manufaturados e intermediários, sendo alguns destes corantes utilizados como antisépticos, como, por exemplo, 9-aminoacridina, acriflavina e proflavina.

Lhome et al. (Pedido de Patente PCT W09425439, de 14 de novembro de 1994; FR935283, de 04 de maio de 1993) prepararam substâncias derivadas de acridina com propriedades antineoplásicas, como o (3,6-bis-dimetilamino-acridin-4-il) -

metanol. Compostos conjugados por condensação do ácido porfirínico com derivados de 9-aminoacridinas foram preparados por Karagianis & James, *Aust. J. Chem.* 1995, 48(10), p. 1693-1705. Os compostos conjugados foram isolados por cromatografia de exclusão de tamanho em rendimentos de mais de 35% e purificados por HPLC semi-preparado para pureza de 98%. Duflos et al. (Documento de Patente FR2716454, de 25 de agosto de 1995; Pedido de Patente FR941971, de 22 de fevereiro de 1994) sintetizaram derivados de 4-(aminometil)-3-dimetilaminoacridina como agentes anticancerígenos. Novamente, nenhum dos documentos citados apresentou compostos com alta seletividade.

Ferlin et al. (*Eur. J. Med. Chem.* 35:827-837, 2000) prepararam derivados substituídos de 9-acridina e azacridina (análogos de m-AMSA) com atividade antitumoral contendo efeito inibitório sobre a DNA-topoisomerase II. Apesar de apresentar atividade seletiva para a DNA-topoisomerase, é conhecido por apresentar uma pequena taxa de toxicidade.

Adjei (*Investigational New Drugs*, 1999, v. 17, p. 43-48) sintetizou pirazoloacridinas (PZA) combinando a atividade das acridinas de intercalarem o DNA com a hipoxia seletiva conferida pela redução do grupo nitro do anel acridínico. Estudos recentes sugerem que a PZA pode ser um duplo inibidor das DNA-topoisomerasas I e II que exercem seus efeitos pela diminuição da formação de adutores da DNA-topoisomerase. De acordo com o autor, o mecanismo de ação da PZA tem exibido atividade antitumoral em modelos pré-clínicos *in vivo*. O composto utilizado pelo autor foi a 9-metoxipirazoloacridina.

Para reduzir seus efeitos colaterais devido a não seletividade desses medicamentos antineoplásicos, estes são unidos quimicamente a moléculas de açúcares, visto que os tumores malignos necessitam de cerca de dez vezes mais glicose que as células saudáveis. Exemplo de fármacos antineoplásicos carregados por glicose são D-19575, também conhecido como glufosfamida, publicado na Patente US nº 5.622.936, e derivados de glicose-ciorambucila (Halmos, T., Santarromana, M., Antonakis, K., Sherman, D. *European Journal of Pharmacology*: 318: 477-484, 1996). Contudo, estes medicamentos

acabam afetando as células saudáveis, já que estas também necessitam de glicose para sobreviverem.

Uma alternativa utilizada no estado da arte é o uso de agentes intercalantes, com capacidade de se inserir entre as camadas de pares de bases dos ácidos nucleicos, deformando a dupla hélice e impedindo a replicação e a transcrição. Exemplos de antibióticos antitumorais que utilizam esse mecanismo de ação compreendem a actinomicina-D, a adramicina e a proflavina (Patrick, G., *Na Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University, 1995).

Sem exceção, os tumores sólidos apresentam uma elevada acidez em seu tecido celular, caracterizada pela presença de ions de hidrogénio (H^+). É bem conhecido no estado da arte que quando tumores sólidos atingem determinado tamanho, a penetração do oxigénio no mesmo torna-se limitada. Sob tais condições, a fosforilação oxidativa não pode prosseguir normalmente por causa da insuficiência de oxigénio, resultando em elevada produção de ácido láctico, o que leva à acidificação do tecido tumoral maligno, permitindo inclusive a sua proliferação (Gatenby, R.A., Gillies, R. J. *Nat. Rev. Câncer* 4:891-899, 2004; Warburg, O. *A Review. Science* 123: 309-315, 1956).

Terapias anti-câncer, chamadas terapias pH, utilizam injeções locais de sais de elementos muito alcalinos (básicos), como o cézio, o potássio e o rubídio, com a finalidade de reduzirem a acidez do tumor, levando as células à morte (Masco, H.L. Patente US nº 3.614.242, 1972). Entretanto, a mesma terapia não funciona quando o tumor já se espalhou pelo corpo, causando a metástase.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à oncologia, em particular a um composto molecular, denominado aqui de "oncoloose", capaz de destruir seletivamente células de tumores sólidos sem afetar células saudáveis de replicação rápida.

Adicionalmente, a presente invenção visa proporcionar um processo para produção de um fármaco antitumoral capaz de

chegar seletivamente às células de tumores sólidos sem promover quaisquer danos às células saudáveis utilizando um carreador do tipo carboxila que é sensível à acidez presente em todos os tipos de tumores sólidos malignos.

5 Em um aspecto da invenção, é fornecido um processo de intercalação da acridina ao DNA das células tumorais, levando-as a apoptose, também denominada morte celular programada.

Dessa forma, na presente invenção, é fornecido um produto que compreende um composto molecular denominado ONCOLOOSE que
10 é guiado de forma seletiva para o interior dos tumores. Este composto é atraído para o interior dos tumores pela acidez característica dos tumores sólidos, através de um grupamento carboxílico que neutraliza a sua carga elétrica negativa, devido a esta acidez tumoral, para carrear o fármaco acridina
15 ao DNA das células tumorais, impedindo a sua reprodução e levando as células tumorais à apoptose ou auto-destruição celular.

Estes e outros objetos da presente invenção serão melhor compreendidos e valorizados a partir da descrição detalhada da
20 invenção e das reivindicações anexas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 representa a estrutura molecular do composto anti-
25 tumoral objeto da presente invenção.

A Figura 2 representa os tipos de acridina que serão ligados ao grupo carboxílico, este último, carreador do fármaco para dentro dos tumores.

30 A Figura 3 apresenta o mecanismo de ação antitumoral da 9-acridina-carboxilato.

A Figura 4 apresenta o desenho da 9-acridina-carboxilato
35 intercalada ao DNA.

A Figura 5 apresenta o procedimento para a síntese do composto ONCOLOOSE

A Figura 6 apresenta fotos do ensaio *in vivo* realizado com camundongos com Sarcoma 180, utilizando doses de 10 mg/Kg e 20 mg/Kg .

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à oncologia, em particular a um composto molecular, denominado aqui de "oncoloose", capaz de destruir seletivamente células de tumores sólidos sem afetar células saudáveis de replicação rápida.

Adicionalmente, a presente invenção visa proporcionar um processo para produção de um fármaco antitumoral capaz de chegar seletivamente às células de tumores sólidos sem promover quaisquer danos às células saudáveis utilizando um carreador do tipo carboxila que é sensível à acidez presente em todos os tipos de tumores sólidos malignos.

Conforme já explicitado anteriormente, a quimioterapia funciona interrompendo ou retardando o crescimento de células cancerosas, as quais crescem e se dividem rapidamente. Entretanto, como a quimioterapia também pode danificar células saudáveis de divisão rápida, é necessário reduzir ou eliminar os efeitos colaterais nesse tipo de célula.

Para reduzir seus efeitos colaterais devido a não seletividade dos medicamentos antineoplásicos, estes são unidos quimicamente a moléculas de açúcares, visto que os tumores malignos necessitam de cerca de dez vezes mais glicose que as células saudáveis. Podem ser citados como exemplos de medicamentos antineoplásicos carreados por glicose o D-19575 ou glufosfamida e derivados de glicose-clorambucila, porém estes medicamentos também afetam células saudáveis que também necessitam de glicose.

Tumores sólidos apresentam uma elevada acidez em seu tecido celular, caracterizada pela presença de íons de hidrogénio (H^+). Entretanto, quando tumores sólidos atingem determinado tamanho, a penetração do oxigénio no mesmo torna-se limitada. Sob tais condições, a fosforilação oxidativa não pode prosseguir normalmente por causa da insuficiência de

oxigénio, resultando em elevada produção de ácido láctico. Essa redução de ácido láctico leva à acidificação do tecido tumoral maligno, permitindo a sua proliferação. Essa característica de elevada acidez será aproveitada aqui para guiar um fármaco para o interior de tumores malignos de forma seletiva sem afetar células saudáveis que se multiplicam rapidamente, visto que as células saudáveis não produzem ácido láctico. Um grupamento carboxílico será usado para reagir com a acidez dos tumores sólidos malignos e carrear o fármaco de forma seletiva apenas para o interior das células tumorais.

Em um aspecto da invenção, é fornecido um processo de intercalação da acridina ao DNA das células tumorais, levando-as a apoptose, também denominada morte celular programada.

Em outro aspecto da invenção, é fornecido um produto que compreende um composto molecular denominado ONC0LOOSE que é guiado de forma seletiva para o interior dos tumores. Este composto é atraído para o interior dos tumores pela acidez característica dos tumores sólidos, através de um grupamento carboxílico que neutraliza a sua carga elétrica negativa devido a esta acidez tumoral (visto que moléculas dotadas de carga elétrica atravessam a membrana das células em pequenas quantidades enquanto que moléculas neutras atravessam a mesma com grande facilidade, pois são solúveis nas membranas lipídicas das células) para carrear o fármaco acridina ao DNA das células tumorais, impedindo a sua reprodução e levando as células tumorais à apoptose ou auto-destruição celular.

O composto ONC0LOOSE compreende uma molécula de acridina (Figura 1.1) ligada quimicamente a um grupamento carboxílico (Figura 1.2) que, em meio neutro (sangue e tecidos saudáveis) têm carga negativa (Figura 1.3), esta última com forte afinidade a íons de hidrogénio do tumor (Figura 1.4), sendo que tal combinação neutraliza a carga da carboxila (Figura 1.5) e leva a molécula a ser absorvida nesta forma pelo tumor. A absorção requer a passagem através da membrana lipídica das células, que é determinada pela presença ou não de carga elétrica na molécula: moléculas dotadas de carga elétrica atravessam a membrana em pequenas quantidades enquanto que moléculas neutras atravessam a mesma com grande facilidade. Os

tumores têm pH entre 6 e 7, ou seja, há íons de hidrogénio (H⁺) e isso favorece a neutralização da carga elétrica negativa da molécula (Figura 1.3), fazendo com que sejam absorvidas pelas células cancerosas em grande quantidade.

5 O mecanismo de ação do composto ONCOLOOSE, ilustrado na Figura 3, mostra que a glicose é absorvida pelas células tumorais que contém em sua membrana 10 vezes mais receptores de insulina que uma célula saudável. Assim, o metabolismo da glicose nas células tumorais chega ao ácido pirúvico (piruvato), mesmo na presença de oxigénio. O ácido pirúvico não metabolizado então tende a se concentrar na célula, elevando a acidez do seu meio. Isso faz com que haja a protonação da 9-acridina-carboxilato, tornando este com carga neutra. Essa carga neutra facilita a sua absorção para dentro da célula tumoral. Dentro do núcleo das células, a 9-acridina-carboxilato se intercala ao DNA, impedindo assim a replicação celular, levando a célula a ativar certos genes, o que por sua vez leva a célula à morte programada (apoptose).

20 SÍNTESE DO COMPOSTO ONCOLOOSE

Procedimento para preparação do composto ONCOLOOSE

A síntese do presente composto anti-tumoral (e seus derivados) segue uma reação de Pfitzinger (também conhecida como reação de Pfitzinger-Borsche) que consiste em uma reação química entre a isatina (ou 1H-indol-2,3-diona) e um composto fenólico em meio básico (geralmente hidróxido de potássio) (Figura 5).

30 Em um balão de 500 mL são colocados, um derivado de isatina e um derivado fenólico na proporção (m/m) 1:1 em presença de hidróxido de potássio em diclorometano anidro (51 mL). A mistura reacional é agitada a uma temperatura de 120°C e sob uma atmosfera inerte de argônio por um período de 4 horas. O derivado acridínico deve ser extraído do meio reacional com éter etílico e evaporado à secura. O mesmo deve ser posteriormente purificado através de cromatografia "flash"

em sílica gel 60, utilizando como sistema de eluição n-hexano/AcOEt 7:3.

COMPOSTOS SINTETIZADOS EXEMPLARES

5

Os possíveis compostos de acridina que podem funcionar da mesma forma são os compreendidos no esquema da Figura 2.

10

A invenção e suas vantagens aparecerão mais claramente a partir do exemplo que se segue, em conjunto com as figuras acrescentadas, mas sem limitar o seu escopo.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

15

Para avaliar a atividade tumoral do composto ONCOLOOSE, foram realizados ensaios *in vivo* em camundongos *albinos swiss* no Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

20

Os tumores foram implantados nos camundongos seguindo a metodologia de Stock et al. (1995) e modificado por Komiyama (1992).

25

Os camundongos, pesando 30g cada um, foram divididos em dois grupos, um grupo que recebeu o tratamento e um grupo controle. O grupo tratado recebeu um dos possíveis comopostos quimioterápicos (9-acridina-carboxilato) por injeção intraperitoneal nas doses de 10 e 20 mg/kg, uma dose por dia durante o período de 6 dias. O grupo controle recebeu apenas placebo (solução salina a 2%) pelo mesmo período de tempo.

30

O objetivo do ensaio foi avaliar a atividade antitumoral nos tumores disponíveis (sarcoma 180). O resultado foi positivo para os tumores, sendo os percentuais de inibição tumoral respectivamente 48% e 90% nas doses de 10 mg/kg e 20mg/kg para os camundongos.

35

O mecanismo de ação do composto está ilustrado na Figura 3. A Figura 4 apresenta a ilustração da 9-acridina-carboxilato intercalada ao DNA, a Figura 5 apresenta o processo de síntese do composto e a Figura 6 apresenta fotos do ensaio *in vivo*, utilizando doses de 10 mg/Kg e 20 mg/Kg.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto molecular denominado Oncoloose, caracterizado por compreender uma molécula de acridina ligada quimicamente a um grupamento carboxílico.

2. Composto molecular, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que, em meio neutro, possui carga negativa .

3. Composto molecular, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato que, em meio neutro sua carga negativa possui forte afinidade a ions de hidrogénio presentes em tumores.

4. Composto molecular, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por neutralizar a carga da carboxila e levar a molécula a ser absorvida para o interior do tumor .

5. Composto molecular, de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser capaz de carrear o fármaco acridina ao DNA das células tumorais.

6. Composto molecular, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizado por impedir a reprodução de células tumorais gerando apoptose.

7. Processo para produção de fármaco antitumoral caracterizado por realizar uma reação de Pfitzinger-Borsche.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por extrair o derivado acridínico do meio reacional com éter etílico e evaporar à seco.

9. Processo de acordo com as reivindicações 7 e 8, caracterizado por purificar o derivado acridínico através de cromatografia "flash" em sílica gel 60.

5 10. Processo de acordo com as reivindicações 7 a 9, caracterizado por utilizar um sistema de eluição n-hexano/AcOEt 7:3.

10 11. Processo, de acordo com as reivindicações 7 a 10, caracterizado por ser para a produção de um fármaco antitumoral.

15 12. Processo, de acordo com as reivindicações 7 a 11, caracterizado por ser capaz de alcançar células tumorais sem promover danos às células saudáveis.

20 13. Uso do processo de acordo com as reivindicações 7 a 12, na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos.

25 14. Uso da acridina-carboxilato, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos.

30 15. Uso da acridina-carboxilato, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos, tratamento este que consiste em administrar doses de 10mg/Kg a 40 mg/Kg.

35 16. Uso da acridina-carboxilato, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos, tratamento este que consiste em administrar doses de 10mg/Kg a 40 mg/Kg por injeção intraperitoneal.

17. Uso da acridina-carboxilato, de acordo com as reivindicações 15 e 16, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos,

tratamento este que consiste em administrar uma dose por dia de 10mg/Kg a 40 mg/Kg por injeção intraperitoneal .

- 5 18. Uso da acridina-carboxilato , de acordo com as reivindicações 15 a 17, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para tratar tumores sólidos, tratamento este que consiste em administrar uma dose por dia de 10mg/Kg a 40 mg/Kg por injeção intraperitoneal , por um período de 6 dias.

DESENHOS

Fig. 1

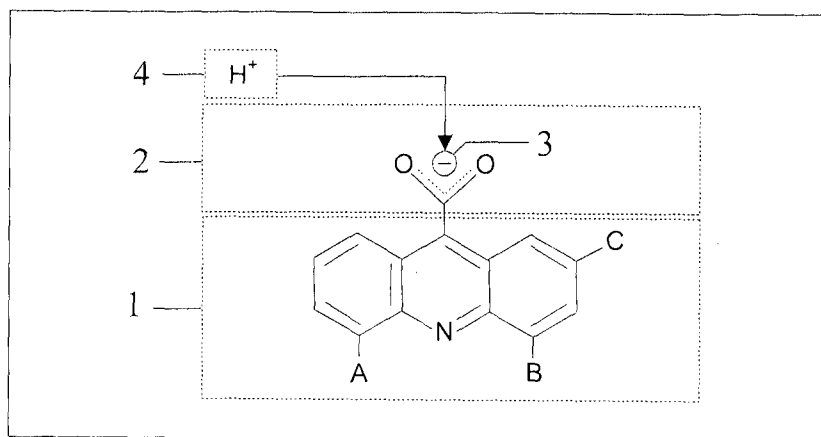


Fig. 2

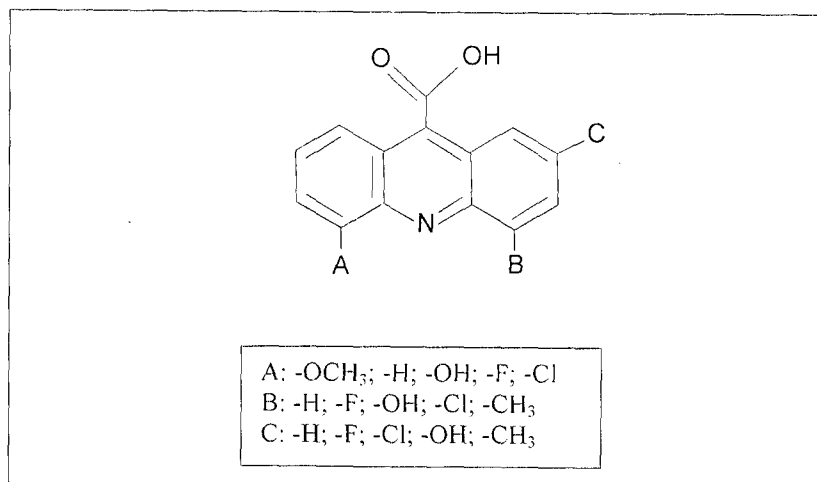


Fig. 3

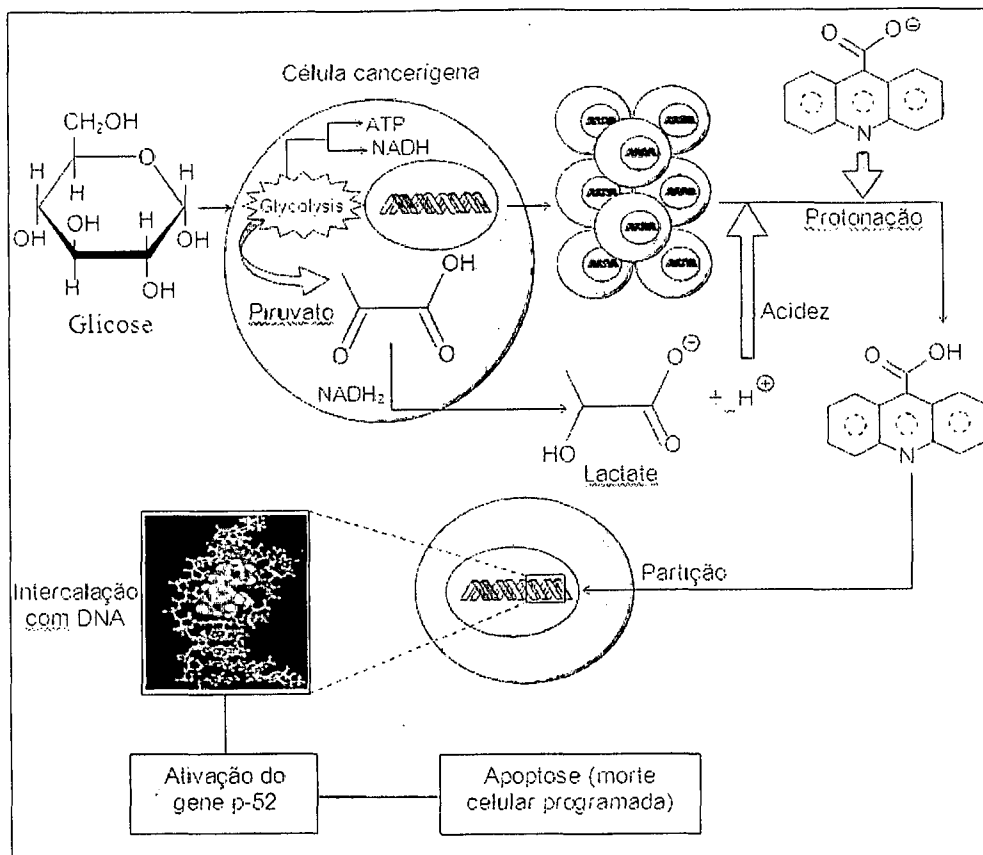


Fig. 4

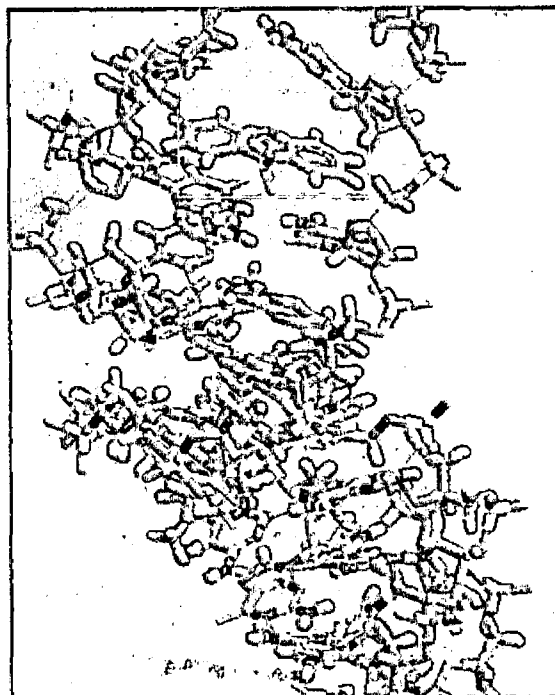
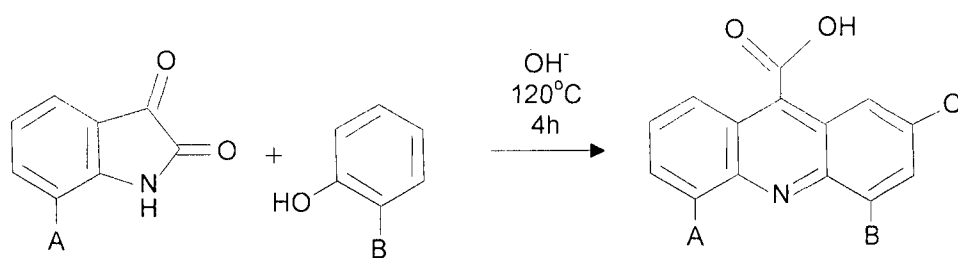
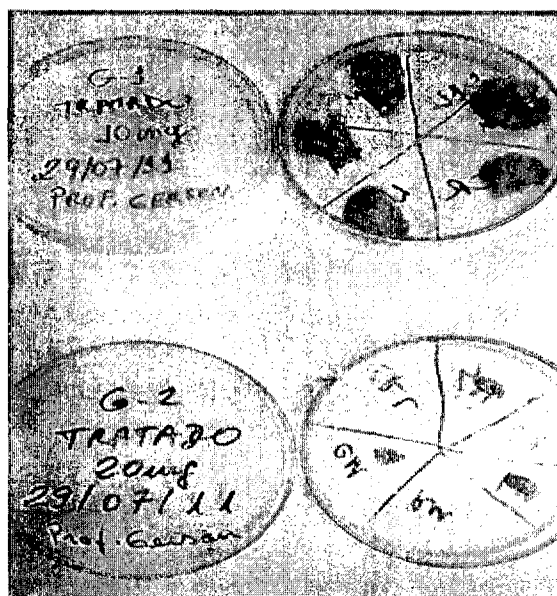


Fig. 5



A: $-\text{OCH}_3$; $-\text{H}$; $-\text{OH}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$
B: $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{OH}$; $-\text{Cl}$; $-\text{CH}_3$
C: $-\text{H}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{OH}$; $-\text{CH}_3$

Fig. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR201 2/00051 8

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D21 9/00 (2006.01), A61 K31/473 (2006.01), A61 P 35/00 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D. A61K. A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Banco de Patentes Brasileiro (INPI-BR) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EDodoc. WPI. Medline. Esoacenet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005070568 A1 31 March 2005 (2005-03-31) (The whole document)	13- 18
Y	US 589 1864 A (TAE RIM PHARM CO LTD [KR]) 06 April 1999 (1999-04-06) (The whole document)	13- 18
Y	WO 9324096 A2 (CÂNCER RES CAMPAIGN TECH [GB]) 09 December 1993 (1993- 12-09) (The whole document)	13- 18
X	Samai S, Nandi GC, Singh P, Gupta A, Singh MS. Microwave assisted synthesis, chemiluminescent and theoretial studies of bromoalkyl esters of acridine-9-carboxylic acid. Indian Journal of Chemistry, April 20 11;50B:580-6. (Compound I ; The whole document)	1- 12
Y		13- 18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A " document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O " document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 February 2013		Date of mailing of the international search report 12 03 13
Name and mailing address of the ISA/BR INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL Rua Sao Bento nº 1, 17º andar Facsimile No. +w 51 3037-3663		Authorized officer Thiaao Silva Torres Telephone No. +fS 51 3037-M 84/37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR201 2/00051 8

US 2005070568 A1	2005-03-31	AU 2003201042 A1	2003-07-30
		BR 0306915 A	2004-1 1-09
		CA 2473 170 A1	2003-07-24
		CN 1701063 A	2005-1 1-23
		EP 1474397 A1	2004-1 1-10
		JP 2005519065 A	2005-06-30
		MX PA04006834 A	2004-12-06
		NO 20043354 A	2004-10-01
		PL 370449 A1	2005-05-30
		US 72053 11 B2	2007-04-17
		WO 03059885 A1	2003-07-24
		ZA 200405774 A	2005-1 1-04
-----	-----	-----	-----
US 5891864 A	1999-04-06	KR 01601 10 B1	1998-12-01
-----	-----	-----	-----
WO 9324096 A2	1993-12-09	AT 195869 T	2000-09-15
		AU 691787 B2	1998-05-28
		AU 4338493 A	1993-12-30
		CA 2 136860 A1	1993-12-09
		DE 69329336 D1	2000-10-05
		EP 0642343 A1	1995-03-15
		JP H07507776 A	1995-08-31
		NZ 253220 A	1997-03-24
		US 5696131 A	1997-12-09
		US 5891886 A	1999-04-06
		WO 9324096 A3	1994-02-03
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000518

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07D21 9/00 (2006.01), A61 K31/473 (2006.01), A61 P 35/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação internacional de patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

C07D. A61K. A61P

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de Patentes Brasileiro (INPI-BR)

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

Eodoc. WPI. Medline. Esoacenet

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y	US 2005070568 A1 31 março 2005 (2005-03-31) (Todo documento)	13- 18
Y	US 589 1864 A (TAE RIM PHARM CO LTD [KR]) 06 abril 1999 (1999-04-06) (Todo documento)	13- 18
Y	WO 9324096 A2 (CÂNCER RES CAMPAIGN TECH [GB]) 09 dezembro 1993 (1993-12-09) (Todo documento)	13- 18
X Y	Samai S, Nandi GC, Singh P, Gupta A, Singh MS. Microwave assisted synthesis, chemiluminescent and theoretical studies of bromoalkyl esters of acridine-9-carboxylic acid. Indian Journal of Chemistry, April 2011;50B:580-6. (Composto 1; todo documento)	1- 12 13- 18

☐ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não condita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância, a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes

Data da conclusão da pesquisa internacional

21-Fevereiro-2013

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

120313

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
CEP: 20030-010 - Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

N° de fax:

Funcionário autorizado

Thiago Silva Torres

N° de telefone:

+55 21 3037-3984/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR201 2/00051 8

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
US 2005070568 A1	2005-03-31	AU 2003201042 A1 BR 0306915 A CA 2473 170 A1 CN 1701063 A EP 1474397 A1 JP 2005519065 A MX PA04006834 A NO 20043354 A PL 370449 A1 US 72053 11 B2 WO 03059885 A1 ZA 200405774 A	2003-07-30 2004-11-09 2003-07-24 2005-11-23 2004-11-10 2005-06-30 2004-12-06 2004-10-01 2005-05-30 2007-04-17 2003-07-24 2005-11-04
----- US 5891864 A -----	----- 1999-04-06 -----	----- KR 01601 10 B1 -----	----- 1998-12-01 -----
WO 9324096 A2	1993-12-09	AT 195869 T AU 691787 B2 AU 4338493 A CA 2 136860 A1 DE 69329336 D1 EP 0642343 A1 JP H07507776 A NZ 253220 A US 5696131 A US 5891886 A WO 9324096 A3	2000-09-15 1998-05-28 1993-12-30 1993-12-09 2000-10-05 1995-03-15 1995-08-31 1997-03-24 1997-12-09 1999-04-06 1994-02-03
-----	-----	-----	-----