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

(21) PI 1015716-6 A2

(22) Data de Depósito: 09/04/2010

(43) Data da Publicação: 07/07/2015
(RPI 2322)

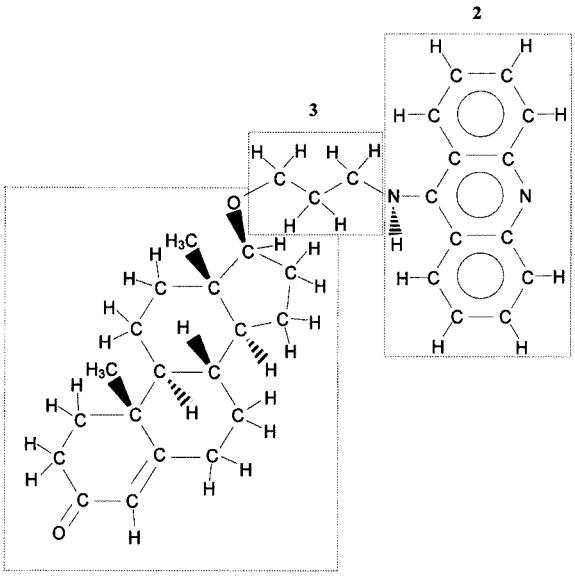
(54) Título: COMPOSTOS ANTITUMORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO

(51) Int.Cl.: C07D219/10; A61P35/00

(73) Titular(es): CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(72) Inventor(es): ANTÔNIO CARLOS PAVÃO, CARLTON ANTHONY TAFT, GERSON SILVA PAIVA, IVONE ANTÔNIA DE SOUZA

(57) Resumo: COMPOSTOS ANTITUMORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO. A presente invenção pode ser utilizada como medicamento antitumoral para tumores dependentes de testosterona, em particular o câncer de próstata. O invento é um composto molecular constituído por moléculas de testosterona ligadas quimicamente a moléculas de quimioterápicos por meio de espaçadores moleculares alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater tumores dependentes de testosterona, em particular, o câncer de próstata, eliminando o indesejado efeito de resistência tumoral de efluxo dos compostos quimioterápicos conhecidos. A principal contribuição da invenção é a utilização da testosterona como carreador do quimioterápico. Em particular utiliza-se uma molécula de testosterona ligada quimicamente a uma molécula de 9-aminoacridina por meio de um espaçador molecular alquila com três ou mais carbonos para exemplificar um dos compostos possíveis de serem realizados com a invenção apresentada.



COMPOSTOS ANTITUMORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO

Campo

A presente invenção aplica-se às áreas das ciências da saúde, particularmente é a base para fármacos e medicamentos para cura do câncer de próstata.

Anterioridades

Atualmente as principais soluções que existem para câncer de próstata são a remoção cirúrgica da próstata e a terapia hormonal que usa medicamentos antiandrógenos (Flutamida [Patente n° US 3,995,060], Bicalutamida [Patente n° US 4,636,505] e Nilutamida [Patente n° 5,023,088]) que impedem que as células do câncer de próstata adquiram dihidrotestosterona (DHT), um hormônio produzido na próstata que é necessário para o crescimento e dispersão da maioria das células. Entretanto, a terapia hormonal raramente cura o câncer de próstata porque os cânceres que inicialmente respondem a terapia hormonal geralmente se tornam resistentes após um ou dois anos. Por outro lado, os tratamentos hormonais que mais têm sucesso são os agonistas do GnRH, como a Leuprolida (Patente n° US 6,099,851) e a Goserelina (Patente n° US 6,140,315), que inibe a produção de hormônio luteínico (LH) através de um processo de regulação para baixo (downregulation) após um efeito de estimulação inicial, impedindo que as células do câncer de próstata adquiram DHT. Entretanto, a perda de testosterona produzida pela Leuprolida e Goserelina causa ondas de calor, ganho de peso, perda da libido, aumento das mamas (ginecomastia), impotência e osteoporose.

Um dos principais químioterápicos é a 9-aminoacridina e seus derivados que são fármacos potencialmente usados no combate a tumores por sua ação intercalante de DNA. A bis(9-aminoacridina), por exemplo, é caracterizada por duas moléculas de 9-aminoacridina unidas por um espaçador molecular linear constituído por três anéis aromáticos ou dois anéis alicíclicos (Patente nº: US 6,187,787, B1). Outro derivado da aminoacridina, a

Amsacrina(*N*-[4-(9-Aminoacridina)-3-metoxifenil]metanosulfonamida Patente nº: US 4,258,191), é frequentemente usada para combater a leucemia linfoblástica aguda por um mecanismo de intercalação com o DNA da célula ou pela inibição da atividade da topoisomerase II, uma enzima que replica o DNA celular e impedindo assim a sua proliferação.

Problemas e Limitações

Como se pode ver (acima), os fármacos atuais usados para combater o câncer de próstata tem se mostrado muitas vezes ineficazes, podendo causar graves efeitos colaterais. Além disso, estes não conseguem atingir concentrações apropriadas no interior das células tumorais porque são bombeadas para fora destas por mecanismos de resistência (causado pela glicoproteína-P da membrana celular), o que torna os quimioterápicos antitumorais muitas vezes ineficazes.

Solução

O invento é um composto molecular constituído por uma ou mais moléculas de testosterona ligada quimicamente a uma ou mais moléculas de quimioterápicos, iguais ou diferentes, por meio de um ou mais espaçadores moleculares alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater o câncer de próstata.

Um caso particular da solução é um composto molecular constituído por uma molécula de testosterona ligada quimicamente a uma molécula de 9-aminoacridina por meio de um espaçador molecular alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater o câncer de próstata.

Em termos simples, a presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear (isto é, direcionar) o quimioterápico anticâncer (em particular a 9-aminoacridina) especificamente para o interior das células do câncer de próstata. E isso impedirá que o quimioterápico (em particular a 9-aminoacridina) destrua outras células que se dividem muito rápido, como as dos glóbulos brancos,

cruciais para o sistema de defesa do organismo. Como o câncer de próstata cria mecanismos para absorver intensamente a testosterona para poder crescer e proliferar, a testosterona faz-se um novo candidato como carreador do quimio terápico. Isso elimina o indesejado efeito de resistência tumoral de efluxo ao medicamento quimioterápico (num caso particular, a 9-aminoacridina).

Descrição Detalhada

A presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear um quimioterápico (em particular a 9-aminoacridina) para o interior das células do câncer de próstata. Permitindo que o quimioterápico destrua os glóbulos brancos, cruciais para o sistema de defesa do organismo eliminando o efeito de resistência tumoral de efluxo aos quimioterápicos (em particular a 9-aminoacridina).

Fig. 1 representa a fórmula estrutural condensada do caso particular de um complexo molecular onde o quimioterápico é a 9-aminoacridina. Formado pela ligação química de uma molécula de testosterona (1), que atua como carreador do quimioterápico, e uma molécula de 9-aminoacridina (2), intercalante de DNA, sendo que estas estão unidas quimicamente entre si por um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos (3) cujo papel é permitir que tanto a molécula de testosterona (1) quanto a de 9-aminoacridina (2) não interfiram entre si nas suas ligações com os respectivos receptores das células, conservando desta forma a individualidade biológica de cada uma delas.

A invenção utiliza exaustivamente o exemplo da 9-aminoacridina como quimioterápico por ser o estado tecnológico mais avançado conhecido atualmente. Porém, nada impede que sejam usados outros quimioterápicos mais eficientes junto com a(s) molécula(s) de testosterona e o(s) espaçador(es) tipo alquila. O importante aqui é a utilização da(s) molécula(s) de testosterona como carreador do quimioterápico.

O espaçador molecular butila é de grande interesse em síntese de novos fármacos visto que sua forma precursora é um composto linear do tipo 1,4-diaminabutano ou 1,4-butanodiol, que após serem

devidamente ativados respectivamente com reagentes do tipo N,N-disuccinimidil-carbonato ou ácido bromídrico renderá o respectivo intercalante butila (3) entre a 9-aminoacridina (2) e a testosterona (1).

Aplicação

Os compostos antitumorais aqui apresentados podem ser usados como medicamentos contra o câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO constituído por moléculas de testosterona, moléculas de quimioterápicos e espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pelas ditas moléculas de testosterona serem usadas como carreadores das ditas moléculas de quimioterápicos e estarem quimicamente unidas às ditas moléculas de quimioterápicos pelos ditos espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos.

2. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO constituído por uma molécula de testosterona, uma molécula de quimioterápico e um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pela dita molécula de testosterona ser usada como carreador do quimioterápico e está quimicamente unida à dita molécula do quimioterápico pelo dito espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos.

3. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) constituído por uma ou mais moléculas de testosterona, uma ou mais moléculas de 9-aminoacridina e um ou mais espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pelas ditas moléculas de testosterona serem usadas como carreadores do quimioterápico e estarem quimicamente unidas às ditas moléculas de 9-aminoacridina pelos ditos espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos.

4. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) constituído por uma molécula de testosterona, uma molécula de 9-aminoacridina e um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pela dita molécula de testosterona ser usada como carreador do quimioterápico e está quimicamente unida à dita molécula de 9-aminoacridina pelo dito espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos.

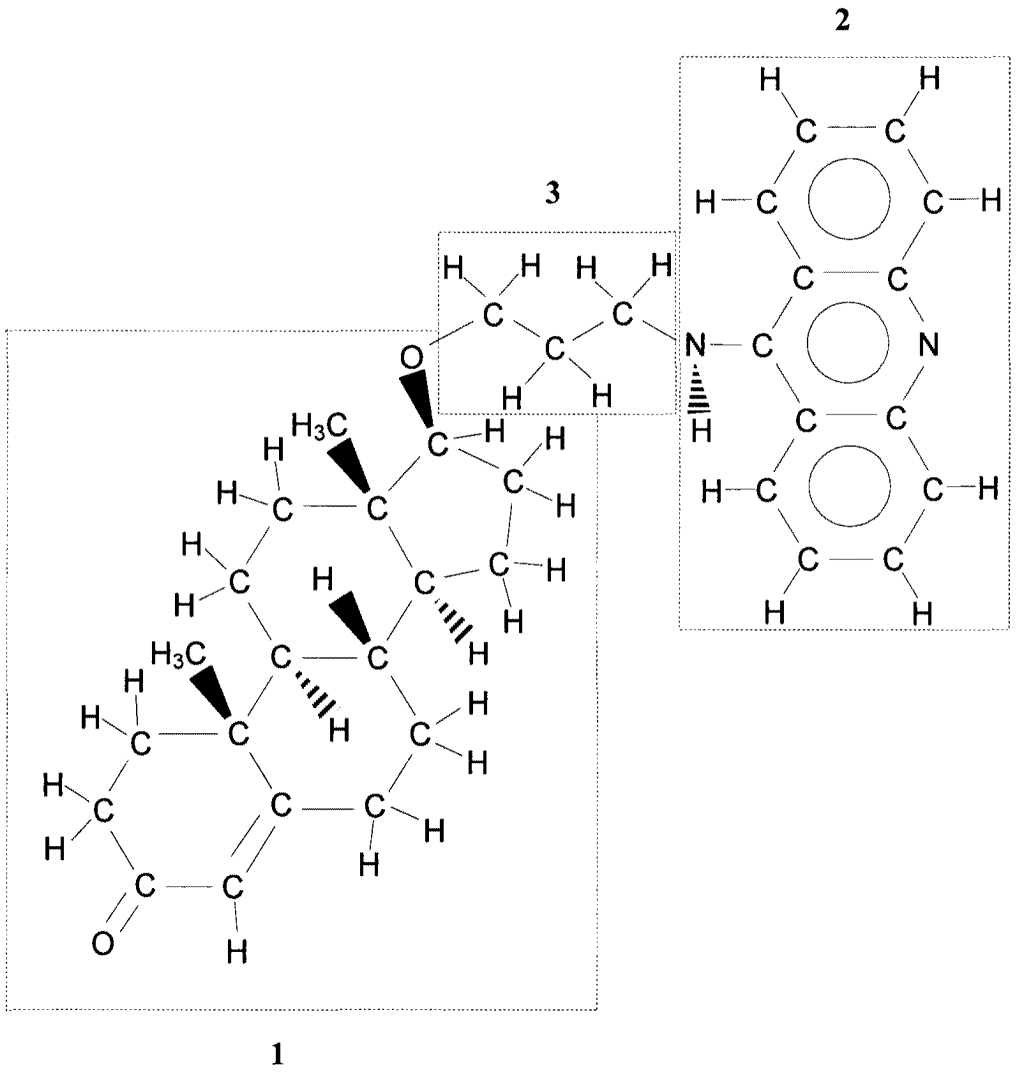
5. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) conforme reivindicação 1 caracterizado pelo espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos ser um espaçador molecular butila.

6. Uso do COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO conforme reivindicações 1 ou 2 para combate ao câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

7. Uso do COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) conforme reivindicações 3 ou 4 para combate ao câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

8. MEDICAMENTO ANTITUMORAL caracterizado por utilizar um ou mais compostos antitumorais conforme descritos nas reivindicações 1 ou 2 ou 3 ou 4.

Figura1. EXEMPLO DE COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO



RESUMO

COMPOSTOS ANTITUMORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO

A presente invenção pode ser utilizada como medicamento antitumoral para tumores dependentes de testosterona, em particular o câncer de próstata. O invento é um composto molecular constituído por moléculas de testosterona ligadas quimicamente a moléculas de quimioterápicos por meio de espaçadores moleculares alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater tumores dependentes de testosterona, em particular, o câncer de próstata, eliminando o indesejado efeito de resistência tumoral de efluxo dos compostos quimioterápicos conhecidos. A principal contribuição da invenção é a utilização da testosterona como carreador do quimioterápico. Em particular utiliza-se uma molécula de testosterona ligada quimicamente a uma molécula de 9-aminoacridina por meio de um espaçador molecular alquila com três ou mais carbonos para exemplificar um dos compostos possíveis de serem realizados com a invenção apresentada.