



INPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102021022533-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102021022533-5

(22) Data do Depósito: 09/11/2021

(43) Data da Publicação Nacional: 26/04/2022

(51) Classificação Internacional: C07D 493/00; A61K 31/343; A61P 35/00.

(52) Classificação CPC: C07D 493/00; A61K 31/343; A61P 35/00.

(54) Título: COMPOSTO 5-CARBA-PTEROCARPANOS, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS ANÁLOGOS DE CARBA-PTEROCARPANOS E USO DO COMPOSTO

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 07272636000131. Endereço: AV DA UNIVERSIDADE, 2853 - BENFICA, Fortaleza, CE, BRASIL(BR), 60710-780, Brasileira; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 33663683000116. Endereço: AV. PEDRO CALMON, NO 550, Rio de Janeiro - RJ,, RJ, BRASIL (BR), Brasileira

(72) Inventor: CLAUDIA DO Ó PESSOA; SARAH SANT'ANNA MARANHÃO; DANILO DAMASCENO ROCHA; MARIA DA CONCEIÇÃO FERREIRA DE OLIVEIRA; MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO; FRANCISCO VILAÇA GASPAR; KAIO MORAES DE FARIAS; SORAYA MARQUES RIBEIRO; JORGE LUIZ DE OLIVEIRA DOMINGOS; JULIO CESAR FERREIRA BARCELLOS; JOSÉ DE BRITO VIEIRA NETO; PAULO ROBERTO RIBEIRO COSTA; CARLOS ROBERTO KOSCKY PAIER; MARIA FRANCILENE SOUZA SILVA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 09/11/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 07/02/2023

Assinado digitalmente por:

Alexandre Dantas Rodrigues

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



COMPOSTO 5-CARBA-PTEROCARPANOS, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS ANÁLOGOS DE CARBA-PTEROCARPANOS E USO DO COMPOSTO

Campo da invenção

[001] A presente invenção refere-se aos campos da farmacologia, química medicinal e biologia molecular. Mais especificamente, a presente invenção proporciona um processo de produção de novos compostos farmacêuticos, derivado do grupo dos pterocarpanos, os análogos 5-carba-pterocarpanos que podem ser utilizados para conceber novas estratégias terapêuticas, aplicadas ao tratamento de tumores, em especial aos tumores de mama, de próstata, de cólon, glioblastoma, de pulmão e de tumores não sólidos, como as leucemias e síndrome mielodisplásica.

Fundamentos da invenção

[002] O câncer, também chamado de neoplasia maligna, é a principal causa de morte em todo o mundo, representando 16% de todas as mortes relacionadas a doenças humanas (WHO, 2020). Esta doença origina uma condição em que um grupo de células exhibe crescimento e divisão descontrolados, apresentando a propriedade de metástase em várias partes do corpo em diferentes tecidos (Grivennikov, S. et al., 2010). A compreensão das bases celulares específicas do crescimento neoplásico e da transformação maligna ainda é um mistério.

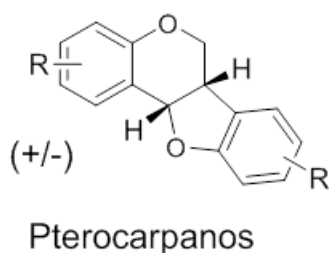
[003] As bibliotecas químicas de pequenas moléculas sintéticas, produtos naturais ou extratos são cruciais para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Elas são usadas para caracterizar novos alvos terapêuticos em doenças proliferativas como o câncer, possibilitando a descoberta de moléculas com efeito citostático (isto é, que bloqueiam a proliferação de células tumorais). Medicamentos citostáticos apresentam efeito aditivo ou sinérgico com agentes citotóxicos (isto é, aqueles que matam células tumorais), aumentando os efeitos de citotoxicidade desejáveis. É necessário identificar novas proteínas do fuso mitótico como possíveis alvos para o desenvolvimento de compostos citostáticos contra o câncer.

[004] Em relação aos produtos naturais, em vários outros estudos, produtos químicos do grupo dos Pterocarpanos mostram atividades biológicas interessantes, como atividade contra veneno de serpentes (Nakagawa, M. et al., 1982); propriedades anti-HIV (Engler, T.A., et al., 1993); atividades contra protozoários do gênero *Trypanosoma* spp e *Leishmania* spp. (Werbovetz, M.M., 2006), propriedades antifúngicas e antibióticas (Jiménez-González, L. et al., 2008), características anti-tumorais (Militão, G.C.G et al., 2007), entre outras.

[005] Como um dos novos candidatos compostos, os pterocarpanos têm estudos crescentes sugerindo seus efeitos inibitórios sobre o crescimento e diferenciação de células cancerígenas. O grupo dos pterocarpanos constitui o segundo maior grupo de isoflavonóides naturais e desempenha um papel importante como fitoalexinas. A principal característica estrutural consiste na presença de um sistema tetracíclico de anéis benzofurano-benzopirano (Daniel, M. et al., (1995) Handbook of phytoalexin metabolism and action, New York), que contém dois centros quirais nas posições 7a e 15a, determinando a estereoquímica da substância.

[006] Através da estratégia de bioisosterismo, análogos de isoflavonóides em que o átomo de oxigênio do anel B é substituído pelo grupo metileno (CH₂), denominados carba-análogos, têm sido sintetizados e em alguns casos foi observada uma maior potência dos carba-derivados em relação aos derivados oxigenados. Por exemplo Miller e colaboradores (Miller, et al. 2006) sintetizaram carba-pterocarpenos sendo obtidos compostos com alta afinidade por receptores estrogênicos. Carba-derivados de aza-pterocarpanos foram preparados por Buarque e cols. (Buarque, 2011) e na avaliação da atividade antiproliferativa contra linhagens de leucemia (HL-60 e K562), carcinoma de cólon (HCT-8) e melanoma (MDA-MB435), foi observada uma maior atividade do correspondente carba-análogo em relação ao derivado oxigenado.

[007] Apesar de serem encontradas na literatura carba-derivados de pterocarpanos (Wolff, 1981; Emrich, 2004; Fan, 2008; Mohr, 2009; Dohi, 2011, 2012; Hu, 2013; Gulacsi, 2013; de Moraes, 2015; Wang, 2017; Silva, 2018), nenhum desses achados revelam o uso de um composto carba-análogo derivado do grupo dos Pterocarpanos para uso em terapias anticancerígenas. Neste sentido há diferentes patentes relatando o uso de pterocarpanos para o tratamento do câncer. A patente “Processo de produção de pterocarpanos, composição citomodularoda compreendendo pterocarpanos, e uso de pterocarpanos” (BR132014024531-5), descreve o processo de produção, composição e uso de um grupo de pterocarpanos para tratamento do câncer, porém a patentes não cita o carba-5-pterocarpano que é o objeto desta invenção. Na referida patente trás o processo de produção somente do pterocarpano obtendo o composto de fórmula:



[008] Na patente intitulada, *Pterocarpan glycoside compound extracted from maackia amurensis, extraction method of pterocarpan glycoside compound and application in preparation of antitumor drugs* (CN107021988), descreve um método simples e confiável para a extração de pterocarpano-glicosídeo, a partir da arvore maackia amurensis, onde este composto apresentou atividade antitumoral frente a linhagem HepG2 (Hepatocelular carcinoma). Outro exemplo de patente com uso de pterocarpanos intitulada, “Compostos da família das pterocarpanoquinonas, processo de produção, composição farmacêutica, seus usos e métodos terapêuticos” (WO 2013/040669), a qual descreve a transformação de uma naftoquinona em pterocarpanoquinonas por um processo de duas etapas de oxiarilação. Este grupo de pterocarpanoquinonas apresentou um potencial antitumoral podendo ser empregado como uma potencial droga antineoplásica para o tratamento de leucemias e câncer de tumores sólidos. Como mostrado nessas patentes os pterocarpanos são um grupo com

grande potencial antitumoral, porém essas patentes não cita a utilização de carba-5-pterocarpano.

[009] Assim, a partir da literatura pesquisada, nenhum documento sugere os resultados ou mesmo as reivindicações da presente invenção, de modo que a solução aqui proposta tem novidade e potencial atividade inventiva contra o problema levantado: câncer.

Sumário da invenção

[010] A presente invenção descreve o processo para a obtenção de novos compostos carba-pterocarpanos, tendo atividade anticancerígena, incluindo estereoisômeros e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, e o uso de tais compostos.

[011] Nesta presente invenção, são fornecidos os compostos 5-carba-pterocarpanos que tem a seguinte fórmula (1). Em outro aspecto descrito será o processo de obtenção dos derivados 5-carbaanálogos compreendendo as etapas de oxi-arilação de Heck com diferentes diidronaftalenos e *o*-iodofenóis catalisadas por Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ em PEG-400 aquecida a 140 °C por 30 minutos. O resíduo obtido é purificado por cromatografia em sílica e após a concentração das frações relevantes, os 5-carba-pterocarpanos, são obtidos como sólidos brancos cristalinos.

[012] Os 5-carba-pterocarpanos previamente obtidos que possuem a função aldeído são reduzidos aos álcoois benzílicos correspondentes com NaBH₄ em metanol. A fase orgânica é seca com Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. Por fim, o produto puro será obtido após uma cromatografia em sílica flash (EtOAc/ *n*-hexano;30/70). A invenção também proporciona o uso do composto com potencial anticancerígeno dos compostos 5-carba-pterocarpanos sintetizados.

Breve descrição dos desenhos

[013] A Figura 1 apresenta a estrutura geral do 5-carba-pterocarpanos.

[014] A Figura 2 representa as estruturas dos derivados 5-carba-análogos do carba-pterocarpanos.

[015] A Figura 3 exemplifica a condição e os rendimentos dos produtos pela reação de oxiarilação dos derivados 5-carba-análogos.

[016] A Figura 4 exemplifica a condição e os rendimentos dos produtos pela redução do grupo aldeído dos derivados 5-carba-análogos.

[017] A Figura 5 apresenta os histogramas com os padrões de parada do ciclo celular (G1, S, G2/M) da linhagem celular PC3 tratadas com (A) Controle Negativo; (B) Pterocarpano racêmico; (C) Taxol; (D) Monastrol; (E) LQB507 3 μ M; (F) LQB507 7 μ M; (G) LQB507 12 μ M; (H) LQB507 18 μ Me; (I) LQB507 28 μ M. *p<0.05 por 24h.

[018] A Figura 6 apresenta imagens obtidas através do microscópio confocal de células PC3 com tratamento de 24h. Estão evidenciados na coloração azul, o núcleo marcado com DAPI e na coloração vermelha, os microtúbulos, marcados com β -tubulina. (A) Controle negativo; (B) Taxol; (C) PTC+; (D) LQB 507. Escala de 20 μ m.

[019] A Figura 7 apresenta imagens obtidas através do microscópio confocal de células PC3 com tratamento de 24h. Estão evidenciados na coloração azul, o núcleo marcado com DAPI e na coloração vermelha, os centrossomos, marcados com pericentrina. (A) Controle negativo; (B) Taxol; (C) Pt+; (D) LQB. Escala de 20 μ m.

Descrição da invenção

[020] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo, sem limitar o escopo da mesma. Na descrição que se segue, certos detalhes específicos são estabelecidos de modo a proporcionar um entendimento completo das categorias da invenção. A descrição que se segue das categorias é feita com o entendimento de que a presente divulgação deve ser considerada como uma exemplificação da matéria reivindicada, e não se destina a limitar as reivindicações em anexo para cada categoria especificadas.

[021] A presente invenção tem como objetivo resolver os problemas no estado da arte no tratamento do câncer, além de avaliar o potencial citotóxico dos correspondentes análogos de pterocarpanos os 5-carba-pterocarpanos contra linhagens celulares de câncer humano.

[022] A presente invenção fornece o composto 5-carba-pterocarpanos para tratamento do câncer tendo a fórmula de acordo com a Figura 1. Onde:

[023] R¹ e R² pode ser o Hidrogênio (H); Orto-Metil (OMe), especificadamente indicado na Figura 2, como:

[024] R1=R2=OMe;

[025] R1=OMe, R2=H

[026] R1=R2=H

[027] Esta invenção também provê um processo de produção dos novos compostos do carba-pterocarpano pode se apresentar na forma de seus sais, solvatos e racematos (Figura 2).

[028] O processo de síntese compreende a obtenção dos carbapterocarpanos por oxiarilação seguido da redução do grupo aldeído a álcool, preferencialmente os compostos LQB-492 (2,3,10-trimetoxi-5,6,6a,11a-tetrahidronafto[1,2-b] benzofuran-8-carbaldeído) e LQB-507 (2,3,10-trimetoxi-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b] furan-8-il)metanol).

[029] É, portanto, objeto da presente invenção um processo de produção de análogos de 5-carba-pterocarpano compreendendo as etapas de:

- a) Processar o material por meio de reações de oxiarilação de compostos prévios.
- b) Processar o material por meio de reações para redução de aldeídos.
- c) Purificar os compostos sintéticos produzidos pelas reações prévias.

[030] Como metodologia geral para obtenção dos derivados, a reação utilizará como base para a geração dos novos análogos de 5-carba pterocarpanos, a reação de oxiarilação: Em um balão de fundo redondo de 5 mL é adicionado diidronaftalenos (0,5 mmol), *o*-iodofenol (1,0 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg 10 mol%), Ag₂CO₃ (150 mg, 1,1 equiv) PEG-400 (2.0 mL), um agitador magnético e uma tampa. Em seguida a reação é aquecida a 140 °C por 30 minutos. A mistura reacional é resfriada a temperatura ambiente, filtrada em Celite e lavada com acetato de etila (15 mL). A fase orgânica é lavada com água destilada (5 mL) e com solução saturada de NaCl (3 x 5 mL). Em seguida a fase orgânica é seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo assim obtido é submetido a cromatografia flash (acetato de etilo/n-hhexano 1:9) após a concentração das fracções relevantes, o 5-carba-pterocarpano, é obtido como um sólido branco cristalino (Figura 3.)

[031] Os 5-carbapterocarpano previamente obtidos que possuem a função benzaldeído, são submetidos a uma reação de redução de aldeídos, para isso o 5-carbapterocarpano (0,1 mmol) é colocado em um balão de fundo redondo de 5 mL e solubilizado em metanol (1mL) com agitação magnética, a essa solução é adicionado 5.7 mg (0.15 mmol) de NaBH₄. A mistura resultante é mantida a 25 °C por 3 horas, em seguida é adicionado água e a fase orgânica extraída com acetato de etilo (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas são secas em Na₂SO₄, concentradas sob pressão reduzida. Por fim, o produto puro é obtido após uma cromatografia em sílica flash (EtOAc/ hexano;30/70) (Figura 4).

[032] A invenção refere-se também ao uso desses compostos em quaisquer tipos de formulação ou combinação para o tratamento do câncer.

Exemplos de concretizações da invenção

[033] Os resultados biológicos foram gerados a partir dos exemplos aqui mostrados com o único propósito de exemplificar uma das várias maneiras o mérito da invenção, mas sem limitar o seu alcance.

Exemplo 1 – Atividade Citotóxica

[034] A atividade citotóxica dos compostos foi avaliada pelo ensaio MTT(brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio), o qual é um ensaio colorimétrico que permite avaliar a atividade metabólica celular, assim podendo inferir se as células estão viáveis ou não (Mosmann, 1983). Os compostos foram testados frente a quatro linhagens celulares de câncer humano e uma linhagem celular normal: HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-116 (câncer de cólon), SF-295 (glioblastoma), PC3 (câncer de próstata) e L929 (fibroblastos murino) todas obtidas a partir do Instituto Nacional do Câncer (Bethesda, MD, EUA). As células foram mantidas em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino, 2 mmol/L de glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina, a 37 °C com 5% de CO₂. O crescimento celular de câncer foi quantificado pela capacidade das células vivas para reduzir o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) de corante amarelo para um produto de formazan roxo. Resumidamente, as células foram plaqueadas em placas de 96 poços (0,1 - 0,7 x 10⁶ células/mL) e os compostos, dissolvidos em DMSO,

foram adicionados a cada poço. Os grupos do controle receberam a mesma quantidade de veículo. Após 72 h de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio contendo MTT (0,5 mg/mL). Três horas depois, o produto MTT formazan foi dissolvido em 150 µL de DMSO e a absorvância foi medida a 595 nm (DTX-880, Beckman Coulter®). A concentração final de DMSO no meio de cultura foi mantida constante, abaixo de 0,1% (v/v). Todos os tratamentos celulares foram realizados em triplicata.

Exemplo 2 – Resultados Atividade Citotóxica

[035] Como resultados, as viabilidades das células tumorais PC3, SF-295, HL-60 e HCT-116 são mostradas nas tabela 1.

[036] Como resultados o composto LQB 507 apresentou IC₅₀ no valor de 13,0 µmol/L para a linhagem PC3, um dos menores valores obtidos. Devido ao seu reduzido valor de IC₅₀, o LQB 507 foi selecionado dentre os demais para ser avaliado pelo método.

[037] Para os ensaios de citotoxicidade, os valores de IC₅₀ e seus intervalos de confiança de 95% foram obtidos por regressão não linear usando o programa Graphpad (Intuitive Software for Science, San Diego, CA). Os dados obtidos dos estudos de morte celular são apresentados como médias ± SEM e avaliados por ANOVA seguido do teste de Dunnet.

[038] Tabela 1 – Valores de IC₅₀ dos racematos de pterocarpanos e carbapterocarpanos obtidos pelo ensaio de citotoxicidade do MTT, com intervalo de confiança calculado por regressão não linear de três experimentos independentes em 4 linhagens tumorais humanas e uma linhagem não tumoral de fibroblasto murino.

	MTT				
	IC ₅₀ µg/mL(µmol/L)				
	SF-295 (Glioblastoma)	PC3 (Próstata)	HL-60 (Leucemia)	HCT-116 (Colorretal)	L929 (Fibroblasto murino)
LQB 487	12,29 (39,34) ± 1,85	23,98 (76,77) ± 2,0	5,23 (16,75) ± 0,65	8,75 (28,01) ± 0,79	>50 (160)
LQB 488	> 50 (161)	23,66 (76,24) ± 1,37	4,94 (15,9) ± 0,64	9,94 (32,04) ± 0,85	>50 (161)
LQB 492	1,31 (3,85) ± 0,52	8,23 (42,26) ± 2,26	8,31 (24,41) ± 1,34	14,39 (42,3) ± 2,11	>50 (146,9)

LQB 493	> 50 (177)	> 50 (177)	> 50 (177)	> 50 (177)	>50 (177)
LQB 507	11,62 (33,93) ± 1,29	4,05 (11,84) ± 0,62	3,02 (8,81) ± 0,39	6,93 (20,24) ± 0,53	>50 (146,03)
LQB 509	24,52 (86,85) ± 3,68	29,99 (106,22) ± 0,54	10,76 (38,11) ± 0,47	18,28 (64,75) ± 1,42	>50 (177,09)
LQB 511	42,54 (136,19) ± 0,93	46,73 (149,6) ± 2,335	14,17 (45,36) ± 0,67	31,67 (101,39) ± 3,04	>50 (160,07)
Mistura racêmica do PTC(+/-)	2,61 (8,3) ± 0,02	1,99 (6,33) ± 0,11	0,56 (1,78) ± 0,035	2,26 (7,2) ± 0,5	>50 (159,1)
PTC+	ND*	1,39 (4,42) ± 0,01	0,13 (0,42) ± 0,033	0,128 (0,41) ± 0,04	19,54 (62,16) ± 4,83
PTC-	8,7 (27,68) ± 1,37	16,01 (50,93) ± 1,41	17,94 (57,07) ± 2,86	19,82 (63,05) ± 0,23	31,29 (99,54) ± 1,97
Doxorrubicina	0,25 µM ± 0,03	0,44 µM ± 0,1	0,02 µM ± 0,0	0,11 µM ± 0,03	0,49 (0,84) ±0,04

^a Os dados são apresentados como valores de IC 50 em µg/mL ± erro padrão da média (S. E. M) de três experimentos independentes realizados em duplicata pelo método MTT após 72 horas de incubação. Os valores foram calculados a partir de regressão não linear, utilizando-se o programa GraphPad Prism versão 6,0. * ND-não determinado.*PTC(Pterocarpano); PT+(+)-2,3,9-trimetoxipterocarpano);PT-((-)-2,3,9-trimetoxipterocarpano).

Exemplo 3 – Resultados Atividade no ciclo celular e fuso mitótico

[039] A análise do ciclo celular de células PC3 tratadas com o racemato do análogo LQB 507 por 24 h foi realizada por citometria de fluxo, após permeabilização das células e marcação do DNA com iodeto de propídio. Nos tratamentos com 3,0 e 7,3 µmol/L do racemato, a maior fração de células PC3 permaneceu na fase G1, tal qual no controle negativo (células não tratadas). As principais alterações ocorreram a partir de 12,0 µmol/L, uma vez que a subpopulação de G1 diminuiu consideravelmente e a fração de células em G2/M aumentou com o aumento da concentração de LQB 507. A 18,0 µmol/L e 24,0 µmol/L do racemato, a maior subpopulação de células foi detida na fase G2/M, similarmente aos controles (+)2,3,9-trimetoxipterocarpano (Pt+) e Taxol

(Tx). Este fato sugere que o mecanismo de ação de LQB 507 pode ser semelhante ao do Taxol e do pterocarpano (Tabela 2 e Figura 5).

[040] Sendo assim, composto LQB507, um carba-5-pterocarpano derivado da mistura racêmica dos pterocarpanos, apresentou similar efeito induzindo parada em G2/M (Tabela 2). Nesse sentido para avaliar o potencial do composto LQB507 de causar interferência no fuso mitótico padrões de estruturas nucleares foram analisados por microscopia confocal. Na figura 6, observa-se que no controle negativo a maioria das células encontram-se em intérfase exibindo redes de microtúbulos compostas por filamentos mais alongados, como também se observa no taxol. Porém, o taxol apresenta características de multinucleação. No tratamento com LQB 507 observa-se os filamentos mais encurtados e desarranjo dos cromossomos, apresentando uma alteração no citoesqueleto de tubulina.

[041] Tabela 2 Interferência no ciclo celular causada por carbapterocarpanos em diferentes concentrações em linhagens celular PC3 depois de 24h de incubação com Controle Negativo; PTC(+/-) (+/-)-2,3,9-trimetoxipterocarpano); Taxol; LQB507 3 μ M; LQB507 7,3 μ M; LQB507 12 μ M; LQB507 18 μ M e LQB507 28 μ M. *p<0.05

	Fase do ciclo celular					
	G0/G1		S		G2/M	
	(%)	SE	(%)	SE	(%)	SE
Controle negativo	55.4	0.8	22.3	1.5	22.3	1.6
PTC(+/-)	16.26*	2.3	6.9*	1.4	76.84*	2.5
Taxol	18.45*	2.3	16.5	1.6	65.06*	1.8
LQB507 3,0 μmol.L⁻¹	60.6	1.7	25.5	1.9	14.0	1.1
LQB507 7 μmol.L⁻¹	61.1	2.0	25.2	2.5	13.7	1.5
LQB507 12 μmol.L⁻¹	43.67*	2.3	11.44*	2.2	44.89*	3.3

LQB 507 18 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	14.44*	2.0	31.6	2.6	53.96*	3.7
LQB 507 24 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	22.86*	2.1	26.0	3.8	51.11*	2.2

[042] Na figura 7, é possível observar que no controle negativo cada célula apresenta apenas um centrôssomo e um núcleo, indicando que a célula não está em divisão. No taxol observamos a presença de diversos centrôssomos, indicando a presença de fusos multipolares que geram desorganização dos cromossomos. O composto LQB507 apresentou um padrão de desorganização da disposição dos centrôssomos que pode ocasionar parada no ciclo celular devido ao possível surgimento de aneuploidias.

[043] Diante os dados apresentados, uso do composto 5-carba-pterocarpano para o tratamento do câncer resolve os problemas no estado da arte e satisfazem plenamente os objetivos proporcionando benefícios quanto ao potencial citotóxico dos análogos de pterocarpanos contra linhagens celulares de câncer humano.

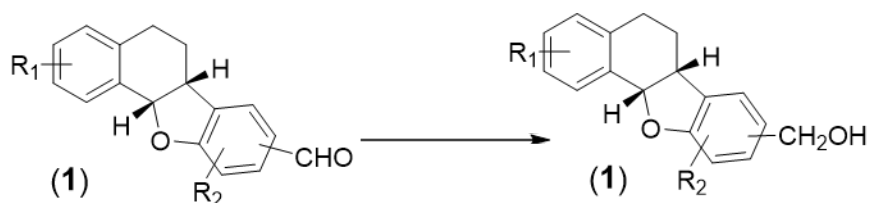
REIVINDICAÇÕES

1. Processo de obtenção de análogos de carba-pterocarpanos (1) **caracterizado** por compreender as etapas de:

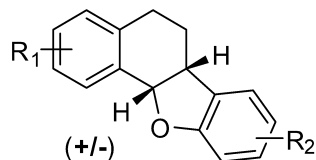
a) Oxiarilação aquecida a 140 °C por 30 minutos a partir de diidronaftalenos de estrutura **2** e *o*-iodofenols de estrutura **3**, em que a oxiarilação é catalisada por Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PEG-400;



b) Opcionalmente, redução de aldeídos formados na etapa a;



c) Purificação dos compostos sintéticos obtidos na etapa b, obtendo compostos com fórmula 1



em que R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo consistindo de Hidrogênio (H), Orto-Metil (OMe), CHO e CH₂O.

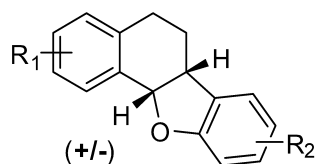
2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa “c” de purificação compreender a obtenção dos compostos na fase orgânica submetida a cromatografia flash (Acetato de etilo/Hexano).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pela etapa “b” de redução de aldeídos compreender uma solubilização em metanol dos compostos obtidos em “a” (1mL) com agitação magnética, e adição de 5,7 mg (0,15 mmol) de NaBH₄.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pela mistura resultante da etapa “b” ser mantida entre 25 °C por 3 horas, e em seguida ser adicionado água e na etapa “c” a fase orgânica ser extraída com acetato de etilo.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelas fases orgânicas serem secas em Na₂SO₄ e concentradas

6. Composto 5-carba-pterocarpano **caracterizado** por possuir a fórmula:



Onde:

R¹ e R² ser independentemente selecionado do grupo consistindo de Hidrogênio (H), Orto-Metil (OMe), CHO e CH₂O.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** por compreender a estrutura 5,6,6a,11a-tetrahidronafto[1,2-b]benzofurano.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 7, **caracterizado** por compreender a estrutura (2,3,10-trimetoxi-5,6,6a,11a-tetrahidrobenzo[d]nafto[1,2-b] furan-8-il)metanol).

9. Uso de compostos análogos de carba-pterocarpanos, obtidos por um processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, **caracterizado** por ser no preparo de medicamento com ação antitumoral, antiproliferativa e citotóxica.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** por ser no preparo de medicamento para o tratamento de câncer, de tumores sólidos, oncohemtológicos, tumores de próstata, mama, ovário, cólon, cérebro, fígado e pâncreas. leucemias e síndrome mielodisplásica (SMD).

DESENHOS

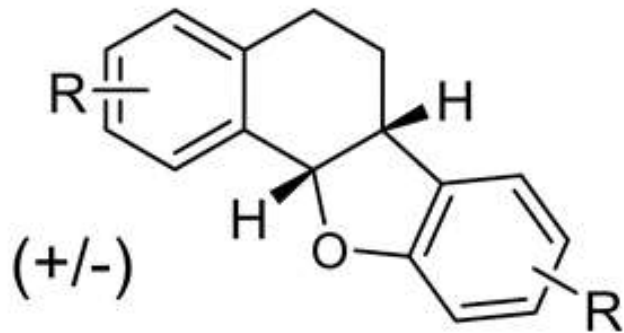


Figura 1

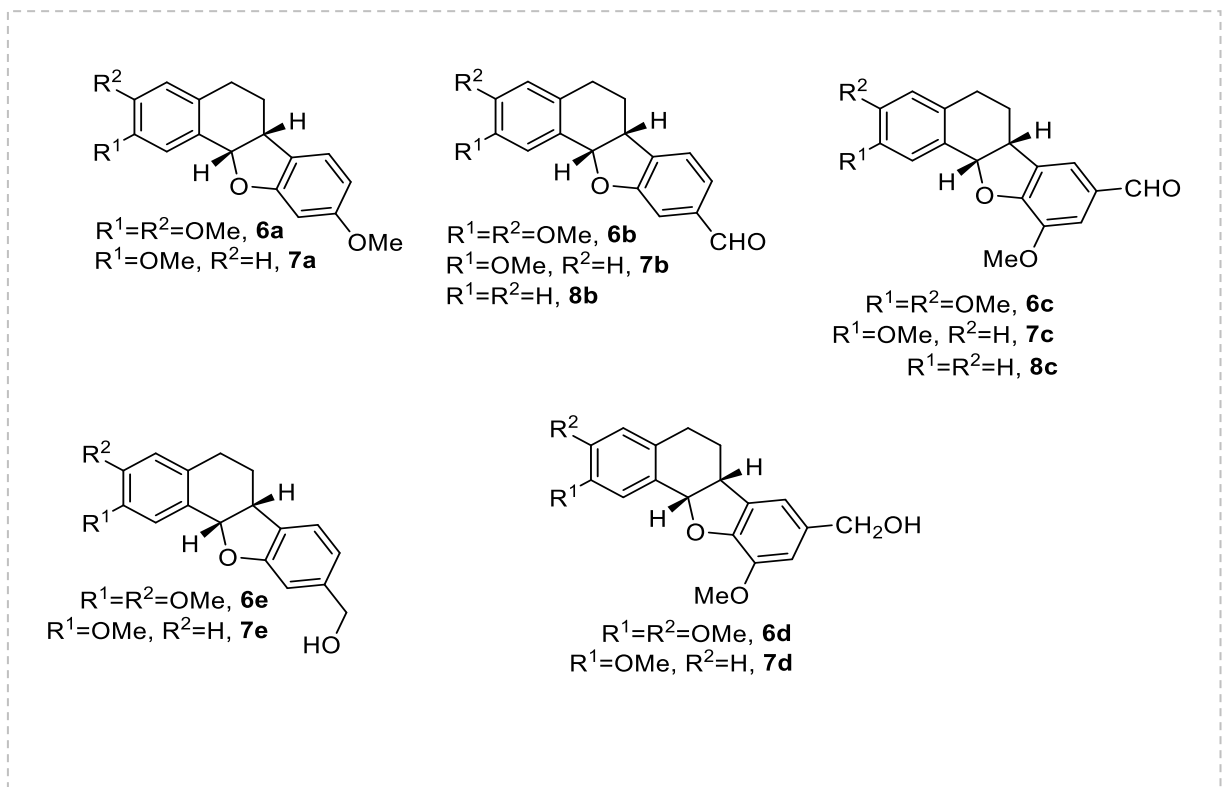


Figura 2

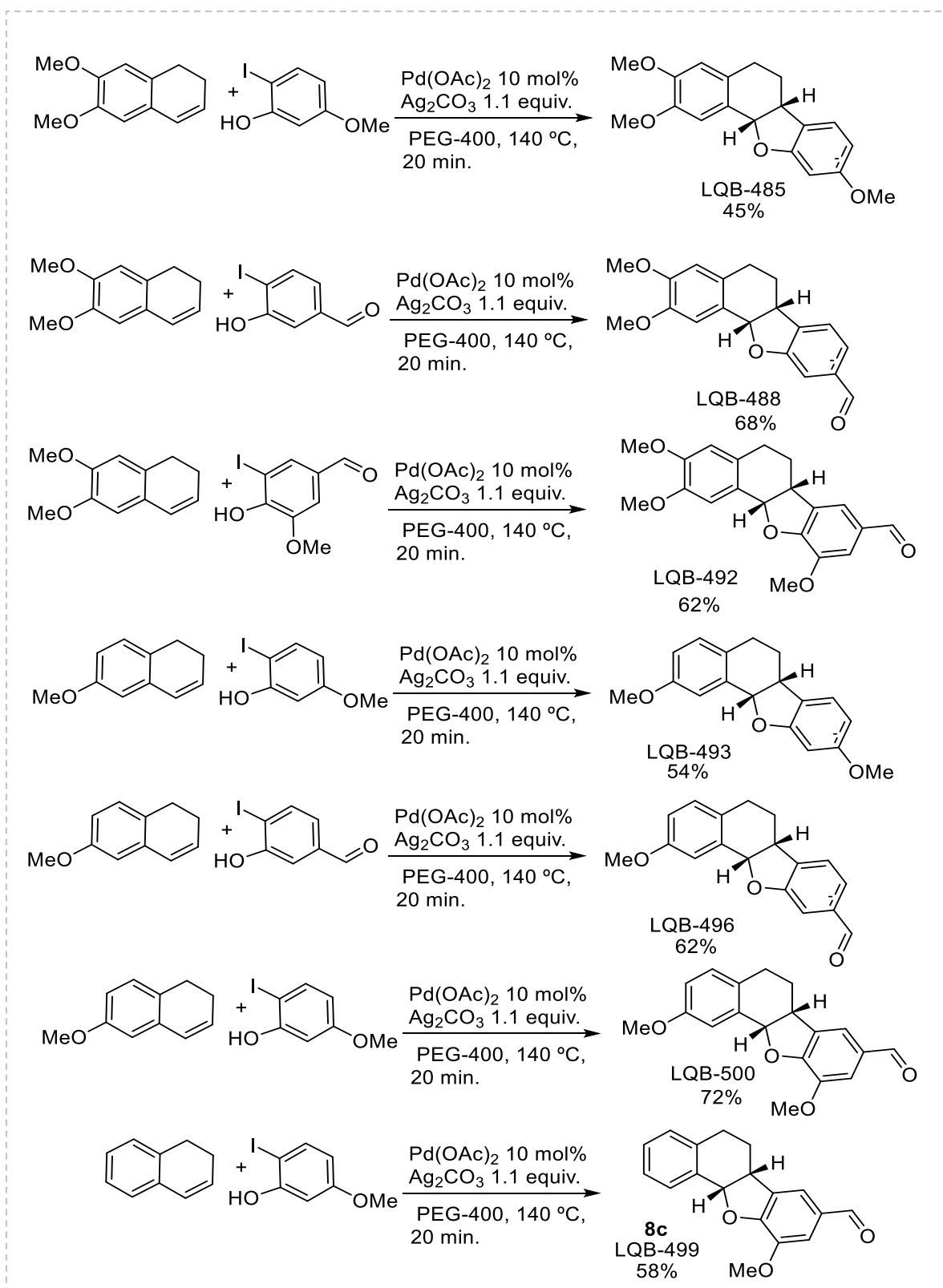


Figura 3

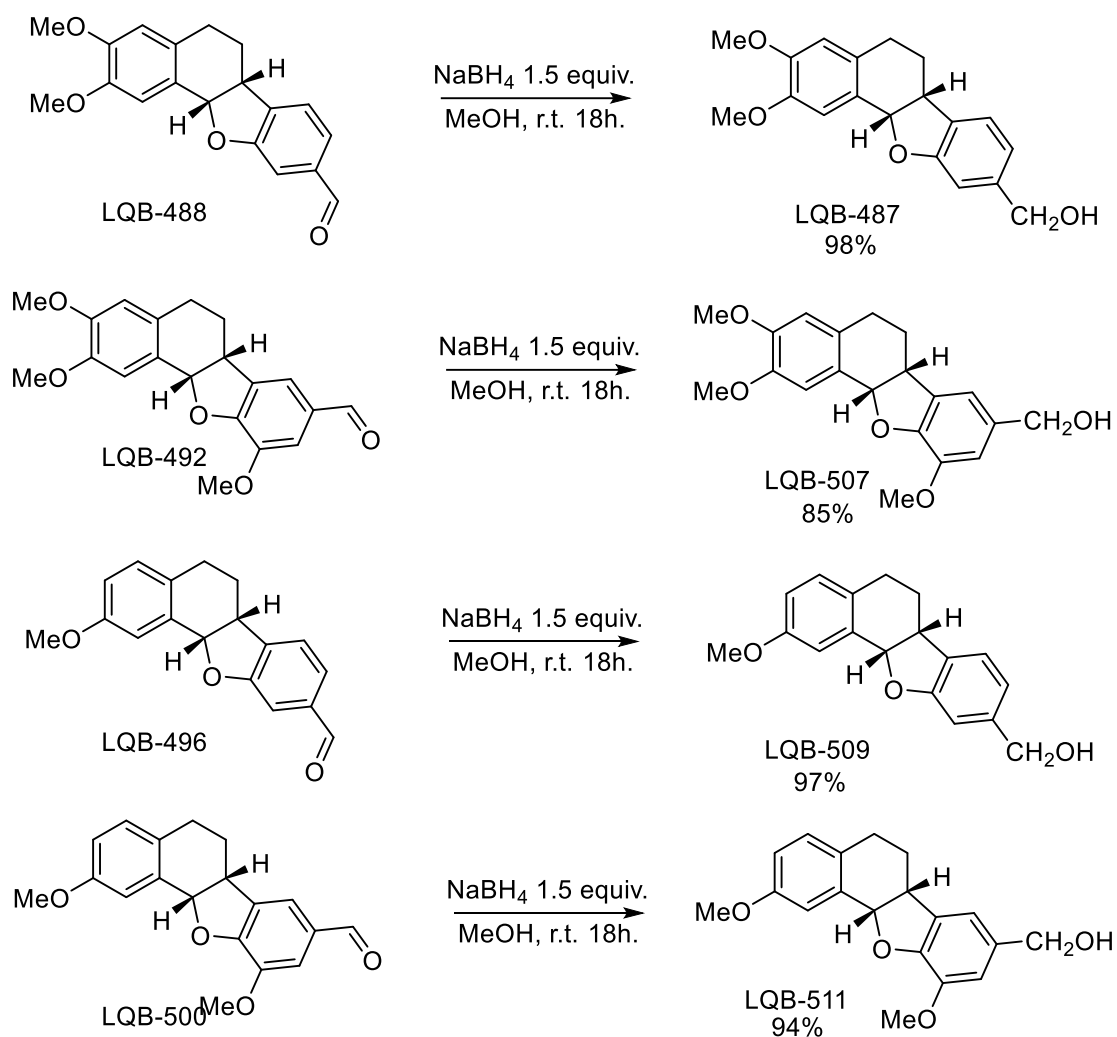


Figura 4

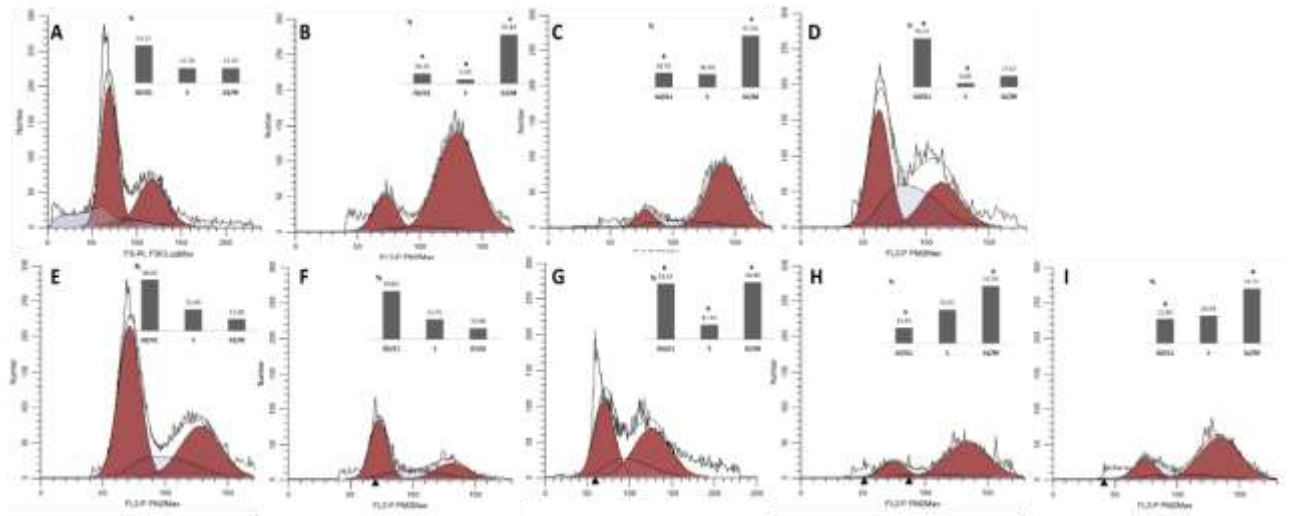


Figura 5

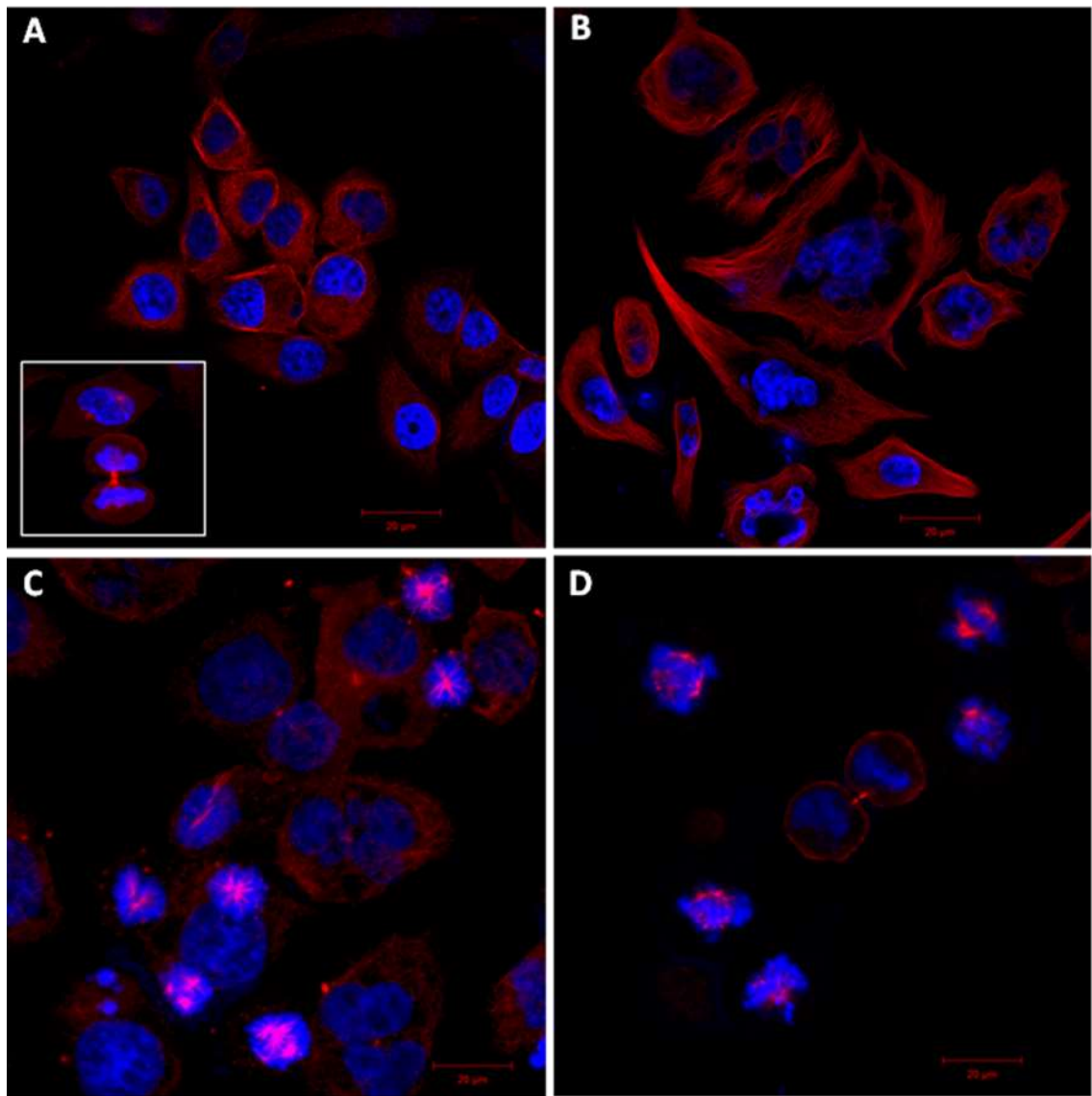


Figura 6

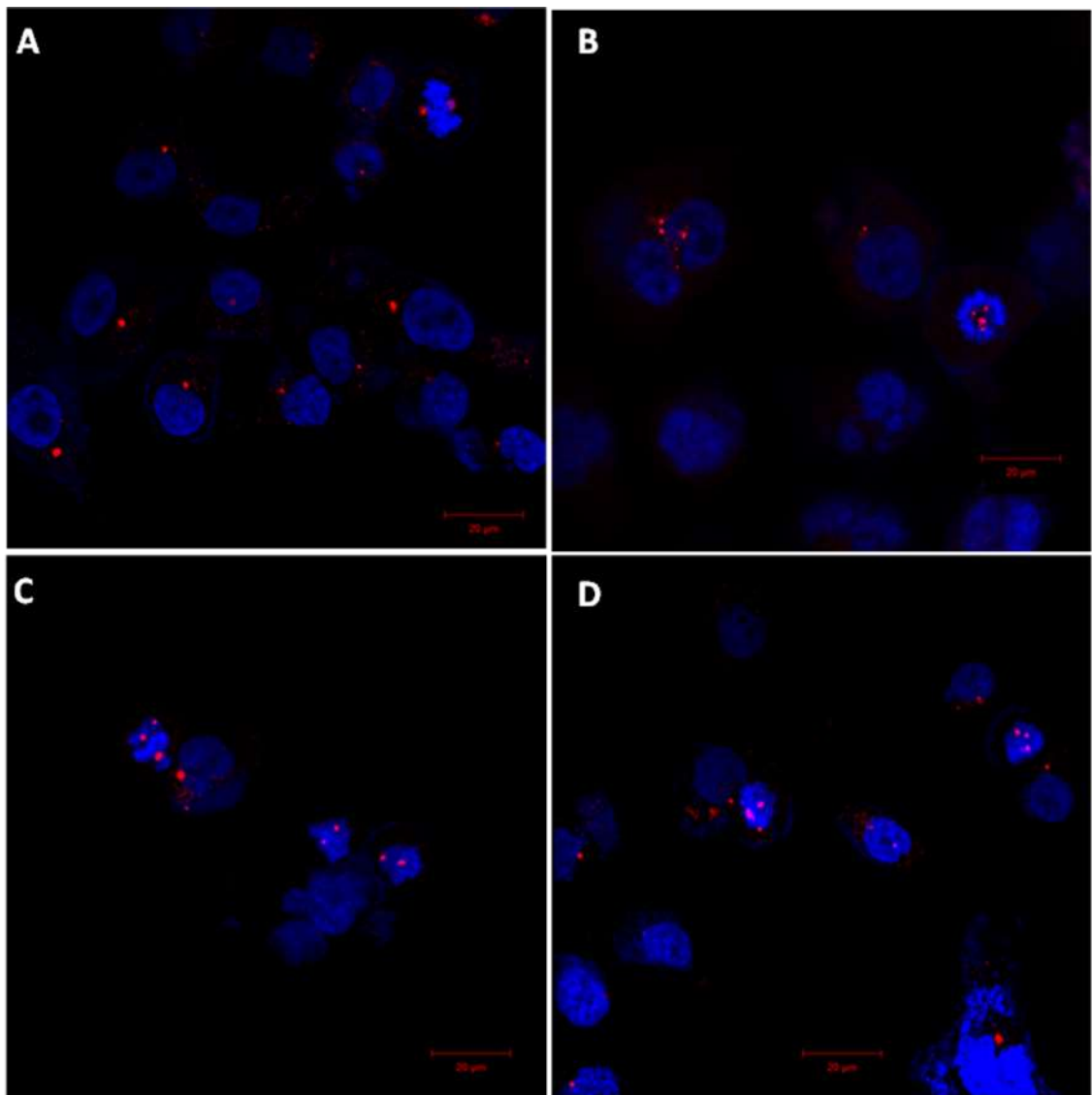


Figura 7