

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade
Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional

WO 2011/137503 A1

(43) Data de Publicação Internacional
10 de Novembro de 2011 (10.11.2011)

PCT

- (51) Classificação Internacional de Patentes :
C07B 61/00 (2006.01) *A61L 2/16* (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
C07F 9/30 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01) *A61K 31/28* (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01) *A61K 31/295* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2011/000151

(22) Data do Depósito Internacional :
5 de Maio de 2011 (05.05.2011)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
PI1001555-8 6 de Maio de 2010 (06.05.2010) BR

(71) Requerentes (para todos os Estados designados, exceto US) : UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP [BR/BR]; Rua Quirino de Andrade, 215, Centri, São Paulo, SP 01049010 (BR). FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS [BR/BR]; CNPJ: 45.358.058/0001 -40, Rod. Washington Luís, Km 235, São Carlos/SP, CEP: 13565-905 (BR). FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO [BR/BR]; CNPJ: 43.828.151/0001 -45, Rua Pio XI, 1500, Alto da Lapa, São Paulo/SP, CEP: 05468-901 (BR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Requerentes (para US unicamente) :
QUEICO FUJIMURA LEITE, Clarice [BR/BR]; CPF: 14803-021, Av. Marcelo Scaraficci, 466, Bairro Idanorma, Araraquara/SP, CEP: 14803-021 (BR). AZEVEDO BATISTA, Alzir [BR/BR]; CPF:

305.930.857-87, Rua Professor Enfrid Fick, 820, Jardim Paraíso, São Carlos/SP, CEP: 13561 -200 (BR). VON POELHSITZ, Gustavo [BR/BR]; CPF: 264.121.588-80, Rua José Zacharias Junqueira, 221, Santa Maria, Uberlândia/MG, CEP: 38408-044 (BR). FRAZÃO BARBOSA, Marília Imaculada [BR/BR]; CPF: 059.580.856-54, Rua Antonio Fischer dos Santos, São Carlos/SP, Brasil, CEP: 13564-390 (BR). PAVAN, Fernando Rogério [BR/BR]; CPF: 291.082.818-23, Av. Prof. Jorge Correa, 1578, São Geraldo, Araraquara/SP, CEP: 14801 -230 (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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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).

Publicado:

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

(54) Title : METHODS FOR PREPARING RUTHENIUM PHOSPHINE COMPLEXES WITH A STRUCTURE CONTAINING PICOLINATE AND/OR DIIMINE AND/OR BIPHOSPHINE IONS, RUTHENIUM PHOSPHINE COMPLEXES OBTAINED BY THESE METHODS AND USES THEREOF

(54) Título : PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE RUTÊNIO CONTENDO ÍON PICOLINATO E/OU DIIMINAS E/OU BIFOSFINAS EM SUA ESTRUTURA, COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE RUTÊNIO OBTIDOS PELOS REFERIDOS PROCESSOS E SEUS USOS

(57) Abstract : The invention relates to the synthesis and characterisation of ruthenium(II) phosphine complexes containing picolinate and/or diimine and/or biphosphine ions and having an outstanding pharmacological activity for inhibiting the growth of tuberculosis mycobacteria. These complexes can first be used in the chemical industry, and in the medium and long term, in the pharmaceutical industry. The invention also describes how the activity against tuberculosis bacillus was determined, and how the toxicity of the complexes against macrophage cells within which the tuberculosis bacillus grows was assessed.

(57) Resumo : A presente invenção se refere à síntese e caracterização de complexos fosfínicos de rutênio (II) contendo o íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas com ótima atividade farmacológica na inibição do crescimento da micobactéria da tuberculose. Tais complexos poderão primeiramente ser utilizados na indústria química e a médio e longo prazo na indústria farmacêutica. A presente invenção descreve também como foi realizada a determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose, bem como avalia a toxicidade dos complexos contra as células de macrófagos onde o bacilo da tuberculose se internaliza.

WO 2011/137503 A1

PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE RUTÊNIO
CONTENDO ÍON PICOLINATO E/OU DIIMINAS E/OU BIFOSFINAS EM
SUA ESTRUTURA, COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE RUTÊNIO OBTIDOS
PELOS REFERIDOS PROCESSOS E SEUS USOS

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere à síntese e caracterização de complexos fosfínicos de rutênio (II) contendo o íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas com ótima atividade farmacológica na inibição do crescimento da
10 micobactéria da tuberculose. Tais complexos poderão primeiramente ser utilizados na indústria química e a médio e longo prazo na indústria farmacêutica. A presente invenção descreve também como foi realizada a determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose, bem como
15 avalia a toxicidade dos complexos contra as células de macrófagos onde o bacilo da tuberculose se internaliza.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo a doença infecciosa de maior morbidade e mortalidade em todo mundo.
20 Um terço da população mundial está infectada com *Mycobacterium tuberculosis*, o agente etiológico de TB. Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2007), ocorrem anualmente de oito a dez milhões de casos novos de TB. Com o crescente aumento de cepas de *M.*
25 *tuberculosis* resistentes às drogas utilizadas no tratamento convencional, uma nova variante da tuberculose foi descoberta, a TB com resistência a múltiplas drogas (MDR-TB). A MDR-TB tem aumentado sua incidência, não só em países em desenvolvimento, mas também nos industrializados.
30 Logo, o crescente número de casos de MDR-TB tem levado os

pesquisadores a procurar novas drogas com ação antimicobacteriana, enfatizando a importância do desenvolvimento de novos medicamentos ativos contra o bacilo da TB e, conseqüentemente, para o controle eficaz da TB-MDR.

Além do crescente número de casos de MDR-TB, o tratamento da Tuberculose é também bastante complexo. Não só pelo diagnóstico ser excessivamente tardio, favorecendo a propagação do bacilo e retardando o início do tratamento, mas também pela duração do tratamento ser muito longa.

Acrescenta-se, ainda a isso, a problemática da co-infecção *M. tuberculosis* com o Vírus da imunodeficiência (HIV). As pessoas com AIDS têm um risco significativamente maior de morte, quando co-infectadas com TB (Public Health Watch, 2006). Estima-se que 10% das pessoas com TB sejam HIV - positivas e que cerca de 20% das pessoas com AIDS sofram de TB pulmonar.

Devido à problemática exposta acima, percebe-se a importância da pesquisa científica nesta área. Desta forma, duas estratégias podem ser utilizadas no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da tuberculose: melhorar a atividade dos quimioterápicos já existentes ou procurar estruturas químicas novas com atividade antimicobacteriana melhorada e reduzindo o tempo de tratamento (SRIRAN et al., 2006).

ESTADO DA TÉCNICA

Várias estruturas químicas utilizadas no tratamento de infecções bacterianas, especificamente as micobacterianas, já são conhecidas no estado da técnica.

No campo dos compostos complexos, alguns trabalhos

destacando os efeitos bactericidas de compostos de coordenação com os metais prata e ferro já estão descritos na literatura. Entretanto, sobre o rutênio muito pouco é conhecido nesta área.

5 O pedido de patente brasileiro 0300770, depositado em 29/01/2003, se refere a complexos de metais de transição baseados na estrutura do íon pentacianoferrato (II) e do íon pentaamina de rutênio (II), seus métodos de preparação e sua aplicação bactericida no tratamento da tuberculose.

10 Apesar da aplicação do composto ser a mesma, isto é, utilização no tratamento da tuberculose, o composto complexo utilizado é diferente dos compostos utilizados na presente invenção. Além disso, as propriedades micobactericidas dos compostos de rutênio obtidos não foram
15 descritas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem como principal objetivo sintetizar e caracterizar complexos fosfínicos de Rutênio (II) contendo o íon picolinato e/ou diiminas com atividade
20 contra o bacilo da tuberculose e determinar sua atividade antimicobacteriana.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção faz referência aos complexos fosfínicos de rutênio (II) contendo diiminas, óxido nítrico
25 e/ou monóxido de carbono como coligantes. Mais especificamente, a presente invenção se refere a processos de preparação dos complexos fosfínicos de rutênio contendo como ligantes o óxido nítrico, monóxido de carbono, íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas em suas estruturas
30 bem como seus compostos.

Os compostos objetos deste invento são obtidos como sais complexos contendo o ânion PF_6^- , BF_4^- ou ClO_4^- como contra-íons e apresentam a fórmula geral:



5 Onde:

(N-N) representa um ligante diimínico, tal como: bipyridina (bipy) e seus derivados: [4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina ou 5,5'-dimetil-2,2'-bipyridina - Me-bipy), 4,4'-dimetóxi-2,2'-bipyridina (MeO-bipy); 4,4'-cloro-2,2'-
10 bipyridina (Cl-bipy); fenantrolina (fen), 4,7-difenil-1,10'-fenantrolina, 2-acetilpiridina, 2-benzoilpiridina, etilenodiamina (en), entre outros.

(P-P) representa um ligante bifosfínico, tal como:

1,4-bis(difenilfosfina)butano - (dppb),
15 1,3-bis(difenilfosfina)propano - (dppp),
1,2-bis(difenilfosfina)etano - (dppe),
bis(difenilfosfina)metano - (dppm),
1,1'-(difenilfosfinaferroceno) - (dppf); e
1,2-bis(diciclohexilfosfina)etano - (dcype).

20 (L) é um N-heterocíclico, tal como: piridina (py) e seus derivados, 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina, monóxido de carbono, óxido nítrico, etc..

Quando (L) é NO^+ , a formula geral é $[\text{RuCl}(\text{NO})(\text{N-N})(\text{P-P})]^{2+}$, sendo o óxido nítrico como ligante;

25 Quando (L) é CO, a formula geral é $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$, sendo o monóxido de carbono como ligante;

Quando (L) é o íon picolinato (pic), a formula geral é $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{N-N})(\text{P-P})]^+$.

Verificou-se também nos ensaios biológicos que tais
30 complexos de rutênio possuem alta atividade bactericida

e/ou bacteriostática em relação ao agente da tuberculose (*M. tuberculosis*) e baixa toxicidade para células eucarióticas (citotoxicidade).

Sendo assim, tais complexos poderão primeiramente ser utilizados na indústria química uma vez que podem ser adicionados a desinfetantes quando do descarte de espécimes clínicos infectados como escarro, lavado brônquico e gástrico e, a médio e longo prazo, na indústria farmacêutica. Na indústria farmacêutica, os complexos da presente invenção poderão ser inicialmente usados na preparação de medicamentos úteis na prevenção e tratamento de infecções de pele produzidas por micobactérias, quando acrescidos aos antissépticos. A longo prazo, após triagem clínica e estudos para avaliar uma formulação adequada para a sua dispensação, poderão ser utilizados para a preparação de medicamentos que serão empregados no tratamento da tuberculose e de outras micobacterioses.

Preparação do complexo de rutênio

De uma maneira geral, a preparação dos compostos complexos de rutênio contendo o íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas em sua estrutura se dá pela reação de um complexo precursor do tipo $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{N-N})]$ com o ácido picolínico ou diiminas (co-ligante) utilizando metanol como solvente, sempre em quantidades previamente calculadas para a formação dos compostos.

Em outras palavras, o precursor desejado é dissolvido em metanol e em seguida, o ácido picolínico ou diiminas é adicionado a eles, sob agitação constante. Após 12 horas de agitação adiciona-se NH_4PF_6 a esta solução, concentra-se a solução e adiciona-se água, observando-se a formação de um

sólido amarelo-alaranjado. O sólido amarelo é filtrado, sob vácuo, em funil de vidro sinterizado e lavado três vezes com água e éter dietílico. O composto é seco em dessecador sob pentóxido de fósforo (P_4O_{10}).

5 Entretanto, a presente invenção se limitou a estudar cinco processos específicos de síntese.

Exemplo 1) Preparação do sal complexo de [Ru(pic) (dppb) (bipy)]PF₆

50 mg (0,067 mmol) do complexo precursor de fórmula
10 cis-[RuCl₂(dppb)(bipy)] foram solubilizados em 25 mL de metanol. 24,6 mg (0,200 mmol) de ácido picolínico foram adicionados a esta solução. A reação foi mantida sob argônio por aproximadamente 24 horas resultando em uma solução avermelhada. Após este tempo, foram adicionados
15 16,2 mg (0,100 mmol) de NH₄PF₆ à solução e mantida a agitação por mais 1 h. A solução foi concentrada até um volume de 5 mL e 10 mL de água foram adicionados. Observou-se a precipitação de um sólido alaranjado que foi lavado com água e éter dietílico antes de ser armazenado em
20 dessecador.

Os resultados percentuais da análise elementar foram: Encontrado/Calculado: C = 55,12/55,58; N = 4,46/4,42; H = 4,74/4,24. Destes se obtém a seguinte fórmula mínima: C₄₄H₄₀P₃N₃O₂F₆Ru e a fórmula molecular:
25 [Ru(pic) (dppb) (bipy)]PF₆.

Exemplo 2) Preparação do sal complexo de [Ru(pic) (dppb) (Me-bipy)]PF₆

50 mg (0,064 mmol) do complexo precursor de fórmula
cis-[RuCl₂(dppb)(Me-bipy)] foram solubilizados em 25 mL de
30 metanol. 24,6 mg (0,200 mmol) de ácido picolínico foram

adicionados a esta solução. A reação foi mantida sob argônio por aproximadamente 24 horas resultando em uma solução avermelhada. Após este tempo, foram adicionados 16,2 mg (0,100 mmol) de NH_4PF_6 à solução e mantida a agitação por mais 1 h. A solução foi concentrada até um volume de 5 mL e 10 mL de água foram adicionados. Observou-se a precipitação de um sólido alaranjado que foi lavado com água e éter dietílico antes de ser armazenado em dessecador.

Os resultados percentuais da análise elementar foram: Encontrado/Calculado: C = 56,25/56,44; N = 4,23/4,29; H = 4,50/4,53. Destes se obtém a seguinte fórmula mínima: $\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{P}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_6\text{Ru}$ e a fórmula molecular: $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Me-bipy})]\text{PF}_6$.

Exemplo 3) Preparação do sal complexo de $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Cl-bipy})]\text{PF}_6$

50 mg (0,061 mmol) do complexo precursor de fórmula $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{Cl-bipy})]$ foram solubilizados em 25 mL de metanol. 24,6 mg (0,200 mmol) de ácido picolínico foram adicionados a esta solução. A reação foi mantida sob argônio por aproximadamente 24 horas resultando em uma solução avermelhada. Após este tempo, foram adicionados 16,2 mg (0,100 mmol) de NH_4PF_6 à solução e mantida a agitação por mais 1 h. A solução foi concentrada até um volume de 5 mL e 10 mL de água foram adicionados. Observou-se a precipitação de um sólido alaranjado que foi lavado com água e éter dietílico antes de ser armazenado em dessecador.

Os resultados percentuais da análise elementar foram: Encontrado/Calculado: C = 51,73/51,83; N = 4,51/4,12; H =

4,17/3,76. Destes se obtém a seguinte fórmula mínima: $C_{44}H_{38}P_3N_3O_2Cl_2F_6Ru$ e a fórmula molecular: $[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF_6$.

Exemplo 4) Preparação do sal complexo de
5 **$[Ru(pic)(dppb)(fen)]PF_6$**

50 mg (0,064 mmol) do complexo precursor de fórmula $cis-[RuCl_2(dppb)(fen)]$ foram solubilizados em 25 mL de metanol. 24,6 mg (0,200 mmol) de ácido picolínico foram adicionados a esta solução. A reação foi mantida sob argônio por aproximadamente 24 horas resultando em uma solução avermelhada. Após este tempo, foram adicionados 16,2 mg (0,100 mmol) de NH_4PF_6 à solução e mantida a agitação por mais 1 h. A solução foi concentrada até um volume de 5 mL e 10 mL de água foram adicionados. Observou-se a precipitação de um sólido alaranjado que foi lavado com água e éter dietílico antes de ser armazenado em dessecador.

Os resultados percentuais da análise elementar foram: Encontrado/Calculado: C = 56,25/56,68; N = 4,23/4,31; H = 4,50/4,14. Destes se obtém a seguinte fórmula mínima: $C_{46}H_{40}P_3N_3O_2F_6Ru$ e a fórmula molecular: $[Ru(pic)(dppb)(fen)]PF_6$.

Exemplo 5) Preparação dos sais complexos
 $[Ru(pic)(dppe)_2]PF_6$ e $[Ru(pic)(dppm)_2]PF_6$

25 100 mg (0,103 mmol) do complexo precursor de fórmula $cis-[RuCl_2(dppe)_2]$ ou $cis-[RuCl_2(dppm)_2]$, respectivamente, juntamente com 36,9 mg (0,300 mmol) de ácido picolínico (em excesso) e 24,3 mg (0,150 mmol) de NH_4PF_6 foram solubilizados em 20 mL de metanol. A reação foi mantida sob argônio por aproximadamente 24 horas de agitação resultando

em uma solução amarela. A referida solução foi concentrada até um volume de 3 mL e 10 mL de água foram adicionados. Observou-se a precipitação de um sólido amarelo-alaranjado que foi filtrado e lavado com água e éter dietílico antes
5 de ser armazenado em dessecador.

Os resultados percentuais da análise elementar foram: Encontrado/Calculado: C = 59,60/59,80; N = 1,13/1,20; H = 4,70/4,50. Destes se obtém a seguinte fórmula mínima: $C_{58}H_{52}P_5NO_2F_6Ru$ para o sal complexo cis-[Ru(pic)(dppe)₂]PF₆; e
10 C = 59,38/59,16; N = 1,10/1,23; H = 4,15/4,25, cuja fórmula mínima é $C_{56}H_{48}P_5NO_2F_6Ru$ para o sal complexo cis-[Ru(pic)(dppm)₂]PF₆.

Medidas Condutimétricas

Foram realizadas medidas de condutividade a 25°C empregando o condutímetro Meterlab CDM 230. Para tal,
15 utilizou-se uma solução de complexo 10^{-3} M em diclorometano para determinar o tipo de eletrólito (número de íons por molécula de complexo) [13], e uma solução 10^{-4} M em DMSO para estudar a estabilidade dos complexos no solvente usado
20 nos estudos microbiológicos. As medidas realizadas demonstraram que os compostos são isentos de carga (carga zero) e são estáveis em DMSO durante 48 horas.

Atividade Antimicobacteriana e Determinação da Citotoxicidade dos ligantes livres e dos complexos de Rutênio

25

A atividade antimicobacteriana *in vitro* dos ligantes livres e dos complexos de Rutênio foi avaliada de acordo com a técnica do MABA, proposta por COLLINS & FRANZBLAU, (1997), onde foi determinada a concentração inibitória
30 mínima (CIM) necessária para inibir 90% dos bacilos da

tuberculose. Para tal foram empregadas placas estéreis de 96 poços (Falcon 3072; Becton Dickinson, Lincoln Park, o NJ), meio de Middlebrook 7H9 (Difco) enriquecido com OADC (BBL/Becton-Dikinson, Sparks, MD, USA) e *Mycobacterium*
5 *tuberculosis* H₃₇Rv, proveniente da coleção internacional (ATCC 27294).

A avaliação da citotoxicidade dos ligantes livres e dos complexos de rutênio foi determinada utilizando macrófagos de linhagem (J774) empregando a técnica proposta
10 por AHMED et al., (1994). Esta técnica determina a maior concentração da substância em análise que ainda permita a viabilidade de 50% das células (IC₅₀). Da razão entre IC₅₀/CIM foi estabelecido o índice de seletividade (IS). Para ORME et al., (2001), um complexo com IS>10 e valor de
15 CIM promissor contra o bacilo da tuberculose, é um candidato a nova droga anti-TB, pois é pouco tóxico para células de mamíferos mas bastante ativo contra o *M. tuberculosis*.

A seguir demonstram-se a CIM obtida para os complexos de rutênio e as respectivas toxicidades (IC₅₀) e índice de seletividade (IS).

1) Determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose (*M.tuberculosis*) e da toxicidade celular dos ligantes dppb, bipy, HPIC e do complexo
25 **[Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆.**

Os ligantes e o complexo foram dissolvidos em DMSO para obtenção de uma solução estoque na concentração de 10.000 µg/mL. As soluções posteriores foram preparadas pela adição ao meio líquido 7H9. A suspensão de *M. tuberculosis*
30 ATCC 27294 foi incubada juntamente com as diluições dos

ligantes, em placas com 96 poços a 37°C por 7 dias. A sensibilidade e/ou resistência dos micro-organismos foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante resazurina, de azul (inibição) para rosa (multiplicação). A interpretação final dos resultados foi obtida a partir da fluorescência emitida e quantificada por um microfluorímetro SpectraFluor Plus (TECAN®), onde foram utilizados filtros de excitação e de emissão nos comprimentos de onda de 530 e 590 nm, respectivamente. Os resultados da atividade antimicobacteriana e da toxicidade celular são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Atividade do complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆ e dos ligantes dppb, bipy e HPIC frente ao *M.tuberculosis* H37Rv e aos macrófagos J774, expressos em µg/mL e µM.

Compostos	CIM		IC ₅₀		IS
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	
dppb	> 50	> 117,20	625	1465	≥ 12,50
bipy	25	160,10	≤ 9,80	≤ 63	≤ 0,40
HPIC	> 50	> 406	312,50	2538	6,25
[Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF ₆	0,26	0,22	3,90	3,35	15

Os resultados mostram que o complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆ foi extremamente ativo contra o bacilo da tuberculose apresentando, CIM de 0,26 µg/mL e baixa citotoxicidade (IC₅₀ 3,90 µg/mL e IS de 15). A complexação do metal ao ligante melhorou a atividade contra o bacilo. O valor de 0,26 µg/mL é comparável aos das drogas de primeira linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como a Etionamida (2,50 µg/mL), Pirazinamida (50-100µg/mL) e a Rifampicina (0,5 µg/mL) (WHO, 2007).

2) Determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose (*M. tuberculosis*) e da toxicidade celular dos ligantes dppb, Me-bipy, HPIC e do complexo [Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF₆.

Os ligantes e o complexo foram dissolvidos em DMSO para obtenção de uma solução estoque na concentração de 10.000 µg/mL. As soluções posteriores foram preparadas pela adição ao meio líquido 7H9. A suspensão de *M. tuberculosis* ATCC 27294 foi incubada juntamente com as diluições dos ligantes, em placas com 96 poços a 37°C por 7 dias. A sensibilidade e/ou resistência dos micro-organismos foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante resazurina, de azul (inibição) para rosa (multiplicação). A interpretação final dos resultados foi obtida a partir da fluorescência emitida e quantificada por um microfluorímetro SpectraFluor Plus (TECAN®), onde foram utilizados filtros de excitação e de emissão nos comprimentos de onda de 530 e 590 nm, respectivamente. Os resultados da atividade antimicobacteriana e da toxicidade celular são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Atividade do complexo [Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF₆ e dos ligantes dppb, Me-bipy e HPIC frente ao *M.tuberculosis* H37Rv e aos macrófagos J774, expressos em µg/mL e µM.

Compostos	CIM		IC ₅₀		IS
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	CIM/IC ₅₀
dppb	> 50	> 117,20	625	1465	≥ 12,50
Me-bipy	25	135,70	≤ 9,80	≤ 53,20	≤ 0,40
HPIC	> 50	> 406	312,50	2538	6,25

[Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF ₆	0,91	0,95	31,30	32,60	34,40
---	------	------	-------	-------	-------

Os resultados mostram que a atividade do complexo [Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF₆ frente ao bacilo da tuberculose foi extremamente promissor, quando comparado a seus ligantes livres, apresentando CIM de 0,91 µg/mL. A toxicidade celular foi baixa (IC₅₀ 31,30 µg/mL) propiciando um IS superior a 10 (34,40). A complexação do metal ao ligante melhorou a atividade contra o bacilo. O valor de 0,91 µg/mL é comparável aos das drogas de primeira linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como a Etionamida (2,50 µg/mL), Pirazinamida (50-100µg/mL) e a Rifampicina (0,5 µg/mL) (WHO, 2007).

3) Determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose (*M. tuberculosis*) e da toxicidade celular dos ligantes dppb, Cl-bipy e HPIC e do complexo cis-[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆.

Os ligantes e o complexo foram dissolvidos em DMSO para obtenção de uma solução estoque na concentração de 10.000 µg/mL. As soluções posteriores foram preparadas pela adição ao meio líquido 7H9. A suspensão de *M. tuberculosis* ATCC 27294 foi incubada juntamente com as diluições dos ligantes, em placas com 96 poços a 37°C por 7 dias. A sensibilidade e/ou resistência dos micro-organismos foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante resazurina, de azul (inibição) para rosa (multiplicação). A interpretação final dos resultados foi obtida a partir da fluorescência emitida e quantificada por um microfluorímetro SpectraFluor Plus (TECAN®); onde foram utilizados filtros de excitação e de

emissão nos comprimentos de onda de 530 e 590 nm, respectivamente. Os resultados da atividade antimicobacteriana e da toxicidade celular são apresentados na Tabela 3.

5 **Tabela 3: Atividade do complexo *cis*-[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆ e dos ligantes dppb, HPIC e Cl-bipy frente ao *M. tuberculosis* H37Rv e aos macrófagos J774, expressos em µg/mL e µM.**

Compostos	CIM		IC ₅₀		IS
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	CIM/IC ₅₀
dppb	> 50	> 117,20	625	1465	≥ 12,50
HPIC	> 50	> 406	312,50	2538	6,25
Cl-bipy	25	111,07	19,50	86,64	0,78
<i>cis</i> -[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF ₆	6,25	7,56	19,50	23,70	3,12

Os resultados mostram que os ligantes livres não apresentaram atividade contra o bacilo da Tuberculose. A complexação com o metal *cis*-[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆ aumentou a atividade frente ao bacilo (6,25 µg/mL) e reduziu a citotoxicidade aos macrófagos (IC₅₀ de 19,50 e IS de 3,12). O valor de 6,25 µg/mL é comparável ao das drogas de segunda linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como a cicloserina (CIM de 12,50-50 µg/mL), gentamicina (CIM de 2-4 µg/mL), kanamicina (CIM de 1,25-5 µg/mL) e tobramicina (CIM de 4-8 µg/mL) (WHO, 2007).

4) **Determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose (*M. tuberculosis*) e da toxicidade celular dos ligantes dppb, HPIC e fenantrolina (fen) e do complexo [Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆.**

Os ligantes e o complexo foram dissolvidos em DMSO

para obtenção de uma solução estoque na concentração de 10.000 µg/mL. As soluções posteriores foram preparadas pela adição ao meio líquido 7H9. A suspensão de *M. tuberculosis* ATCC 27294 foi incubada juntamente com as diluições dos ligantes, em placas com 96 poços a 37°C por 7 dias. A sensibilidade e/ou resistência dos micro-organismos foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante resazurina, de azul (inibição) para rosa (multiplicação). A interpretação final dos resultados foi obtida a partir da fluorescência emitida e quantificada por um microfluorímetro SpectraFluor Plus (TECAN®), onde foram utilizados filtros de excitação e de emissão nos comprimentos de onda de 530 e 590 nm, respectivamente. Os resultados da atividade antimicobacteriana e da toxicidade celular são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Atividade do complexo [Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆ e dos ligantes dppb, HPIC e fen frente ao *M.tuberculosis* H37Rv e aos macrófagos J774, expressos em µg/mL e µM.

Compostos	CIM		IC ₅₀		IS CIM/IC ₅₀
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	
dppb	> 50	> 117,20	625	1465	≥ 12,50
fen	2,34	11,80	≤ 9,80	≤ 50	≤ 4,20
HPIC	> 50	> 406	312,50	2538	6,25
[Ru(pic)(dppb)(fen)]PF ₆	0,49	0,50	11,70	11,90	23,90

Os resultados mostram que o ligante livre fen apresentou alta atividade contra o bacilo bem como toxicidade celular elevada. Os outros ligantes livres não apresentaram atividade contra o bacilo da Tuberculose. A complexação do metal com o ([Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆)

aumentou a atividade frente ao bacilo (0,49 µg/mL) e reduziu a citotoxicidade aos macrófagos (IC₅₀ de 11,70 e IS de 23,90). O valor de 0,49 µg/mL é melhor ou comparável ao das drogas de primeira e segunda linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como a ciprofloxacino (CIM = 2 µg/mL), ácido p-aminosalicílico (CIM = 0,50-2 µg/mL), Etionamida (CIM de 0,63-1,25 µg/mL), cicloserina (CIM de 12,50-50 µg/mL), gentamicina (CIM de 2-4 µg/mL), Etambutol (CIM de 0,94-1,88 µg/mL), kanamicina (CIM de 1,25-5 µg/mL), tobramicina (CIM de 4-8 µg/mL), claritromicina (CIM de 8-16 µg/mL) e tiacetazona (CIM de 0,13-2 µg/mL) e a Rifampicina (0,5 µg/mL) (WHO, 2007).

5) Determinação da atividade contra o bacilo da tuberculose (*M.tuberculosis*) e da toxicidade celular dos ligantes HPIC, dppe e do complexo cis- [Ru(pic)(dppe)₂]PF₆.

O ligante e o complexo foram dissolvidos em DMSO para obtenção de uma solução estoque na concentração de 10.000 µg/mL. As soluções posteriores foram preparadas pela adição no meio líquido 7H9. A suspensão de *M. tuberculosis* ATCC 27294 foi incubada juntamente com as diluições dos ligantes e do complexo, em placas com 96 poços a 37°C por 7 dias. A sensibilidade e/ou resistência dos micro-organismos ao referido composto foi determinada pelo crescimento bacteriano indicado pela mudança de cor do corante resazurina, de azul (inibição da multiplicação bacteriana) para rosa (multiplicação). A interpretação final dos resultados foi obtida a partir da medida da fluorescência emitida em um microfluorímetro SpectraFluor Plus (TECAN®), com filtros de excitação e de emissão respectivamente de 530 e 590 nm. Os resultados da atividade antimicobacteriana

e da toxicidade celular são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Atividade do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$ e dos ligantes HPIC e dppe frente ao *M.tuberculosis* H37Rv e aos macrófagos J774, expressos em $\mu\text{g/mL}$ e μM .

Compostos	CIM		IC ₅₀		IS
	$\mu\text{g/mL}$	μM	$\mu\text{g/mL}$	μM	
dppe	6,25	15,70	156,30	392,60	25
HPIC	> 50	> 406	312,50	2538	6,25
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$	0,63	0,74	19,5	23	31

Os resultados mostram que o ligante livre dppe (CIM de 6,25 $\mu\text{g/mL}$) foi ativo contra o bacilo da tuberculose e o ligante HPIC (CIM > 50 $\mu\text{g/mL}$) foi pouco ativo. Já o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$ foi muito mais ativo, com uma CIM de 0,63 $\mu\text{g/mL}$ e pouco tóxico (IC₅₀ 19,50 e IS de 31) para as células de mamífero. A complexação do metal ao ligante melhorou a atividade antimicobacteriana. O valor de 0,63 $\mu\text{g/mL}$ é comparável aos das drogas de primeira linha utilizadas no tratamento da tuberculose, como a Etionamida (2,50 $\mu\text{g/mL}$), Pirazinamida (50-100 $\mu\text{g/mL}$) e a Rifampicina (0,5 $\mu\text{g/mL}$) (WHO, 2007).

Ficará claro aos versados na técnica que variações não somente nos componentes, mas também em suas quantidades no processo podem ser feitas, sem com isso fugir do conceito inventivo e escopo da invenção. Assim, pretende-se que a presente invenção cubra as modificações e variações dessa invenção, contanto que elas se encontrem no escopo das reivindicações apensas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1) Processo de preparação de complexos fosfínicos de rutênio contendo íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas em sua estrutura **caracterizado** por compreender
5 as seguintes etapas:

a) dissolver 50 mg (0,067 mmol) de um complexo precursor de fórmula $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{N-N})]$ em 25 mL metanol;

b) adicionar 24,6 mg (0,200 mmol) de ácido picolínico
10 ou diiminas à solução obtida na etapa a) sob agitação constante;

c) após 12 horas de agitação, adicionar 16,2 mg (0,100 mmol) de NH_4PF_6 à solução da etapa b) e manter a agitação por mais 1 hora;

d) concentrar a solução obtida na etapa c) até um
15 volume de 5 mL;

e) adicionar 10 mL de água e observar a precipitação de um sólido amarelo-alaranjado;

f) filtrar o sólido amarelo-alaranjado, sob vácuo, em
20 um funil de vidro sinterizado;

g) lavar o precipitado alaranjado filtrado três vezes com água e éter dietílico;

h) secar o precipitado alaranjado depois de lavado em um dessecador sob pentóxido de fósforo (P_4O_{10});

2) Processo, de acordo com a reivindicação 1,
25 **caracterizado** pelo fato do ligante diimínico (N-N) do complexo precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{N-N})]$ ser bipyridina (bipy) e seus derivados: 4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina ou 5,5'-dimetil-2,2'-bipyridina (Me-bipy); 4,4'-dimetóxi-2,2'-
30 bipyridina (MeO-bipy); 4,4'-cloro-2,2'-bipyridina (Cl-

bipy); fenantrolina (fen); 4,7-difenil-1,10'-fenantrolina; 2-acetilpiridina; 2-benzoilpiridina e etilenodiamina (en).

3) Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que quando o ligante diíminico (N-N) é bipyridina (bipy), o sal complexo resultante é $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

4) Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que quando o ligante diíminico (N-N) é 4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina ou 5,5'-dimetil-2,2'-bipyridina (Me-bipy), o sal complexo resultante é $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Me-bipy})]\text{PF}_6$.

5) Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que quando o ligante diíminico (N-N) é 4,4'-cloro-2,2'-bipyridina (Cl-bipy), o sal complexo resultante é $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Cl-bipy})]\text{PF}_6$.

6) Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que quando o ligante diíminico (N-N) é fenantrolina (fen), o sal complexo resultante é $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$.

7) $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ obtido pelo processo conforme definido nas reivindicações 1, 2 e 3 **caracterizado** por possuir uma CIM de 0,26 µg/mL, um IC₅₀ de 3,90 µg/mL e um IS de 15.

8) $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Me-bipy})]\text{PF}_6$ obtido pelo processo conforme definido nas reivindicações 1, 2 e 4 **caracterizado** por possuir uma CIM de 0,91 µg/mL, um IC₅₀ de 31,30 e um IS de 34,40.

9) $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Cl-bipy})]\text{PF}_6$ obtido pelo processo conforme definido nas reivindicações 1, 2 e 5 **caracterizado** por possuir uma CIM de 6,25 µg/mL, um IC₅₀ de 19,50 e um IS

de 3,12.

10) $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{PF}_6$ obtido pelo processo conforme definido nas reivindicações 1, 2 e 6 **caracterizado** por possuir uma CIM de 0,49 $\mu\text{g/mL}$, um IC_{50} de 11,70 e um IS de 23,90.

11) Processo de preparação de complexos fosfínicos de rutênio contendo íon picolinato e/ou diiminas e/ou bifosfinas em sua estrutura **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

10 a) dissolver 100 mg (0,103 mmol) de um complexo precursor de fórmula $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppe})_2]$ juntamente com 36,9 mg (0,300 mmol) de ácido picolínico (em excesso) e 24,3 mg (0,150 mmol) de NH_4PF_6 em 20 mL metanol;

15 b) manter a reação sob agitação em argônio por 24 horas;

c) concentrar a solução obtida na etapa b) até um volume de 3 mL;

d) adicionar 10 mL de água e observar a precipitação de um sólido amarelo-alaranjado;

20 e) filtrar o sólido amarelo-alaranjado;

f) lavar o precipitado alaranjado filtrado com água e éter dietílico;

g) secar o precipitado alaranjado depois de lavado em um dessecador;

25 12) $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$ obtido pelo processo conforme definido na reivindicação 11 **caracterizado** por possuir uma CIM de 0,63 $\mu\text{g/mL}$, um IC_{50} de 19,50 $\mu\text{g/mL}$ e um IS de 31.

13) Uso do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ conforme definido na reivindicação 7, do complexo $[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppb})(\text{Me-bipy})]\text{PF}_6$ conforme definido na reivindicação 8, do complexo

30

[Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 9, do complexo [Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆ conforme definido na reivindicação 10 e do complexo [Ru(pic)(dppe)₂]PF₆ conforme definido na reivindicação 12

5 **caracterizado** por ser utilizado na indústria química como desinfetantes.

14) Uso do complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 7, do complexo [Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 8, do complexo

10 [Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 9, do complexo [Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆ conforme definido na reivindicação 10 e do complexo [Ru(pic)(dppe)₂]PF₆ conforme definido na reivindicação 12

caracterizado por ser para a preparação de um medicamento

15 para a prevenção de infecções de pele produzidas por micobactérias.

15) Uso do complexo [Ru(pic)(dppb)(bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 7, do complexo [Ru(pic)(dppb)(Me-bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 8, do complexo

20 [Ru(pic)(dppb)(Cl-bipy)]PF₆ conforme definido na reivindicação 9, do complexo [Ru(pic)(dppb)(fen)]PF₆ conforme definido na reivindicação 10 e do complexo [Ru(pic)(dppe)₂]PF₆ conforme definido na reivindicação 12

caracterizado por ser para a preparação de um medicamento

25 para o tratamento da tuberculose e de outras micobacterioses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2011/000151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07B61/00 (2006.01), C07F9/50 (2006.01), C07F9/30 (2006.01), C07F15/00 (2006.01), A61P31/06 (2006.01), A61P31/04 (2006.01), A61L2/16 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/02 (2006.01), A61K31/28 (2006.01), A61K31/295 (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)

C07B61/00, C07F9/50, C07F9/30, C07F15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

BASE DE DADOS DO INPI (SINPI)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DERWENT, EMBASIS, MEDLINE, EPODOC, ESPACENET, EPOLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAVAN, F. R. Atividade anti-<i>Mycobacterium tuberculosis</i> intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio e seus ligantes . 2009. 93 p. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Araraquara (SP), 2009. Orientador: Clarice Queico Fujimura Leite. abstract	7-10,12-15
X	PAVAN, F. R.; VON POELHSITZ, G.; NASCIMENTO, F. B.; LEITE, S. R. A.; BATISTA, A. A.; DEFLON, V. M.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; LEITE, C. Q. F. "Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents". EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Volume 45. pages 598-601. <u>Disponível online em 06/11/2009.</u> page 600 (2nd column – item 4.3) and 601 (continuation)	11

☐ 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

29 July 2011

Date of mailing of the international search report

10 August 2011

Name and mailing address of the ISA/
 INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Mayrink Veiga nº 9, 18º andar
 cep: 20090-050, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Facsimile No.

Authorized officer

Maria Helena de Oliveira Nunes

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2011/000151

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07B61/00 (2006.01), C07F9/50 (2006.01), C07F9/30 (2006.01), C07F15/00 (2006.01), A61P31/06 (2006.01), A61P31/04 (2006.01), A61L2/16 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/02 (2006.01), A61K31/28 (2006.01), A61K31/295 (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)

C07B61/00, C07F9/50, C07F9/30, C07F15/00

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

BASE DE DADOS DO INPI (SINPI)

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

DERWENT, EMBASIS, MEDLINE, EPODOC, ESPACENET, EPOLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	PAVAN, F. R. Atividade anti-<i>Mycobacterium tuberculosis</i> intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio e seus ligantes . 2009. 93 p. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Araraquara (SP), 2009. Orientador: Clarice Queico Fujimura Leite. Resumo	7-10,12-15
X	PAVAN, F. R.; VON POELHSITZ, G.; NASCIMENTO, F. B.; LEITE, S. R. A.; BATISTA, A. A.; DEFLON, V. M.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; LEITE, C. Q. F. "Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents". EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Volume 45. Páginas 598-601. <u>Disponível online em 06/11/2009</u> . Página 600 (2º coluna – item 4.3) e 601 (continuação)	11

☐ 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 confira como 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

29 julho 2011

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

1008

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Mayrink Veiga nº 9, 18º andar
cep: 20090-050, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Maria Helena de Oliveira Nunes

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742