



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

(21) BR 102015016060-7 A2

(22) Data do Depósito: 02/07/2015

(43) Data da Publicação: 13/03/2018



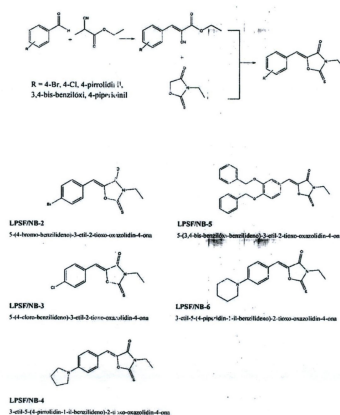
(54) Título: DERIVADOS 2-TIOXO-
OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS
POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA
ANTICÂNCER

(51) Int. Cl.: C07D 263/46; A61P 35/00; A61P 35/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - UFPE

(72) Inventor(es): IVAN DA ROCHA PITTA;
JÚLIA FURTADO CAMPOS; JAMERSON
FERREIRA DE OLIVEIRA; CEZAR AUGUSTO
DA CRUZ AMORIM; MARINA GALDINO DA
ROCHA PITTA; MOACYR JESUS BARRETO
DE MELO REGO; MAIRA GALDINO DA ROCHA
PITTA; MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA;
MICHELLY CRISTINY PEREIRA

(57) Resumo: DERIVADOS 2-TIOXO-
OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS
POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA
ANTICÂNCER revela compostos derivados
oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou
prófármacos farmacologicamente aceitáveis que
venham a ser utilizados na saúde humana e/ou
animal com fins de tratamento, profilaxia,
paliativa, ou também como diagnóstico para o
câncer, do tipo leucemias, entre outros,
compreendendo as formulas 5-(4-bromo-
benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona
(LPSF/NB-2); 5-(4-cloro-benzilideno)-3-eti 1-2-
tioxo-oxazol id in-4-ona (LPSF/NB-3); 3-etil-5-(4-
pirrolidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolid in-4-
ona (LPSF/NB-4); 5-(3,4-bis-benziloxi-
benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona
(LPSF /NB-5); e 3-etil-5-(4-piperidin-1-il-
benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-
6).



DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER

01. A Invenção revela compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos, farmacologicamente aceitáveis, que venham a ser utilizados na saúde humana e/ou animal, com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou, também, como diagnóstico para o câncer, do tipo leucemias, linfomas, entre outros.

02. O termo “câncer” é empregado para designar um conjunto de mais de uma centena de diferentes patologias, associadas à proliferação anômala de células em alguma parte do corpo. Uma das principais estratégias para o controle e o combate ao câncer é a quimioterapia - combinação de fármacos anticoplásticos. As oxazolidinadionas são bioisósteros das imidazolidinonas que pertencem a um importante grupo de heterocíclicos, com grupo carbonil nas posições 2, 4 ou 5 do anel pentamérico (Singh *et al.*, 1981). A primeira oxazolidinona, a ser comercializada, foi a linezolida, aprovada para o tratamento de pacientes com infecções causadas por bactérias Gram-positivas (Barret, 2000). O documento de patente DE602004022170 (EP1648452) usa, como componente da mistura, um composto contra o câncer, que tem na formulação thioxo-oxazolidin-4-on. O documento de patente WO03050098 (EP1463718) utiliza, como componente, o composto 5-benzylidene-2-thioxo-oxazolidin. Ambos com formulações distintas dos compostos descritos neste relatório.

03. A problemática mundial do câncer, associada à ausência de medicamentos específicos, efetivamente eficazes, e de baixa toxicidade, justifica o desenvolvimento de moléculas medicamentosas.

04. A invenção, descrita neste relatório, compreende compostos derivados 2-tioxo-oxazolidínicos, que possam ser usados como alternativas terapêuticas, ou como fármacos a serem utilizados como

associação com medicamentos já em uso, para o tratamento, profilaxia, paliativa ou diagnóstico do câncer, em humanos ou animais. Revela compostos derivados oxazolidínicos - LPSF/NBs, com sua caracterização estrutural e físico-química. As características estruturais dos derivados 2-tioxo-oxazolidínicos, descritas neste relatório, apresentam um radical no nitrogênio situado em posição 3 do anel oxazolidínico. O anel 2-tioxo-oxazolidínico é o núcleo principal, responsável pela atividade biológica, e a introdução de um substituinte no nitrogênio do anel modifica a densidade de carga de todos os átomos/elementos desse anel; inclusive, impede a formação da dupla ligação no anel oxazolidínico, e, por consequência, uma atuação no receptor bastante diferenciada.

05. A Figura 1 mostra diagramas de sínteses dos derivados 2-tioxo-oxazolidínicos.

06. A Figura 2 mostra estruturas químicas oxazolidinadionas e seus bioisósteros.

07. A Figura 3 mostra a viabilidade celular das linhagens tumorais frente aos compostos LPSF/NBs.

08. A rota sintética utilizada para a obtenção dos derivados 2-tioxo-oxazolidin-4-ona iniciou-se com uma reação de adição de Michael, com éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila e a 2-tioxo-azolidin-4-ona, dissolvidos em álcool etílico absoluto, e na presença de morfolina ou piperidina ou trietilamina. Os ésteres de Cope foram obtidos a partir de quantidades equimolares dos aldeídos substituídos e do cianoacetato de etila, dissolvidos em tolueno ou benzeno, em uma reação de condensação Knoevenagel em meio alcalino (trietilamina ou piperidina ou morfolina). Todos os derivados 2-tioxo-oxazolidínicos obtidos foram purificados através de cristalizações sucessivas em álcool etílico P.A. A Figura 1 mostra os compostos obtidos, compreendendo as formulações abaixo.

09. 5-(4-bromo-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-2).

10. 5-(4-cloro-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-3).

11. 3-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-4).

12. 5-(3,4-bis-benzilóxi-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-5).

13. 3-etil-5-(4-piperidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-6).

14. A caracterização estrutural das moléculas da série 2-tioxo-3-etil-oxazolidin-4-ona foi realizada utilizando técnicas espectroscópicas: infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^{13}C), além da espectrometria de massa. A Tabela 1, abaixo, mostra a caracterização estrutural das moléculas da série 2-tioxo-3-etil-oxazolidin-4-ona. A Tabela 2 mostra os valores de IC₅₀ (aM) dos compostos LPSF/NB.

15. Os compostos revelados nesta invenção incluem, também, todos os sais, ésteres e amidas farmacologicamente aceitáveis, assim como as pró-drogas dos compostos descritos. O termo “sais” refere-se aos (relativamente) atóxicos sais, obtidos através da adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos, aos compostos da presente invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos, ou separadamente, reagindo o composto purificado na sua forma de base livre, juntamente com um ácido orgânico ou inorgânico, com o posterior isolamento do sal formado. Sais representativos incluem: brometos, cloretos, sulfatos, bissulfatos, nitrato, acetatos, oxalacetatos, valerato, oleato, palmitato, estearato, laureato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, mesilato, glicoheptonato, lactobionato

e laurilsulfonatos. São incluídos, também, cátions presentes em bases e os metais alcalinos, como sódio, lítio, potássio, cálcio, sais de amônio quaternário, os cátions amônio, tais como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetiamina e trietilamina.

16. Esses compostos podem ser administrados por qualquer via de administração, incluindo: via oral, intravenosa, intra-arterial, intracraniano, intratorácica, intraperitoneal, parenteral, ocular, retal, cutânea, sub-cutânea, intradérmica, dérmica, inalatória ou intramuscular.

17. Inicialmente, foram realizados ensaios de citotoxicidade, pelo método MTT (sal de tetrazólio, brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tizolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio), em células humanas saudáveis. Após confirmação da seletividade dos cinco derivados oxazolidínicos sintéticos, realizou-se uma avaliação da atividade antitumoral desses compostos. A viabilidade celular das linhagens tumorais frente aos compostos LPSF/NB é mostrada na Figura 3.

18. Exemplos específicos de tumores que podem ser tratados pelos compostos reivindicados incluem, mas não se limitam, às leucemias, sarcomas, carcinomas e glioblastomas.

Composto	-CH ₂ -	-CH ₃	=CH-	R	R
LPSF/NB-2	3,81	1,20	6,95	7,75 (aromático) 7,91 (aromático)	4-bromo-fenil
LPSF/NB-3	3,81	1,21	6,96	7,61 (aromático) 7,88 (aromático)	4-cloro-fenil
LPSF/NB-4	3,82	1,21	6,82	1,98 (CH ₂ pirrol) 3,34 (CH ₂ pirrol) 6,66 (aromático) 7,72 (aromático)	4-pirrolidinil-fenil
LPSF/NB-5	3,80	1,20	6,88	5,17 (OCH ₂) 5,22 (OCH ₂) 7,23 (aromático) 7,32 (aromático) 7,80 (aromático) 7,41-7,35-7,41 (benzilóxi) 7,46-7,50 (benzilóxi)	3,4-bis-benzilóxi-fenil
LPSF/NB-6	3,81	1,21	6,81	3,38 (piperidina) 1,60 (piperidina) 7,01 (aromático) 7,71 (aromático)	4-piperidinil-fenil

Tabela 1

	HL60	HL60/MX1	T47D	NG97	Raji	Jurkat	CCRF-CEM
LPSF/NB-2	27,18	>75	>75	55,26	>75	24,18	42,89
LPSF/NB-3	17,84	56,33	>75	>75	>75	32,14	42,84
LPSF/NB-4	21,19	>75	>75	>75	>75	15,19	45,53
LPSF/NB-5	16,44	>75	39,73	36,55	23,86	22,54	28,98
LPSF/NB-6	>75	>75	>75	>75	>75	28,99	>75
Amsacrina	<1	1,3	12,18	2,1	4,15	<1	<1

Tabela 2

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER são compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis que venham a ser utilizados na saúde humana e/ou animal com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico para o câncer, caracterizado por compreender a formula 5-(4-bromo-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-2);

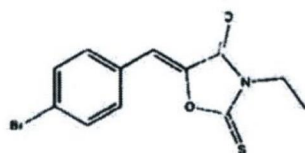
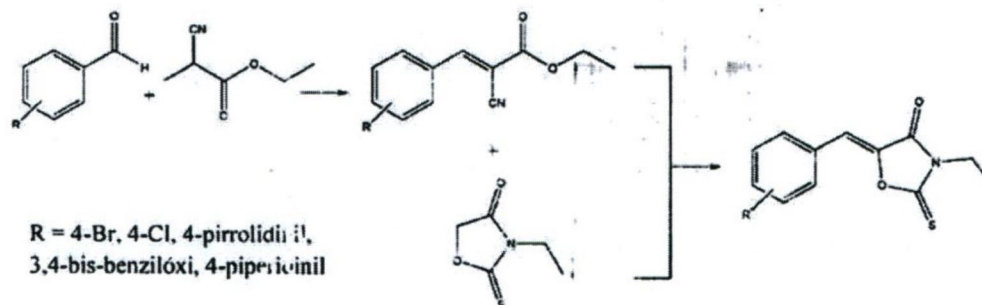
2. DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER são compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por compreender a formula 5-(4-cloro-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-3);

3. DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER são compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por compreender a formula 3-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-4);

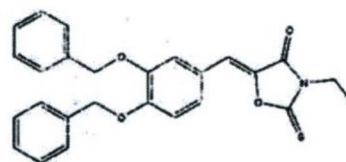
4. DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER são compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por compreender a formula 5-(3,4-bis-benziloxi-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-5);

5. DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER são compostos

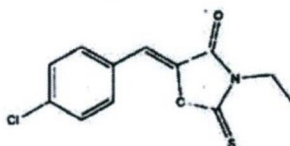
derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por compreender a fórmula 3-etil-5-(4-piperidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-6).

**LPSF/NB-2**

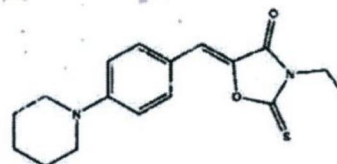
5-(4-bromo-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona

**LPSF/NB-5**

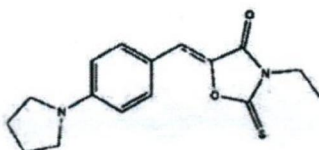
5-(3,4-bis-benzilóxi-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona

**LPSF/NB-3**

5-(4-cloro-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona

**LPSF/NB-6**

3-etil-5-(4-piperidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona

**LPSF/NB-4**

3-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona

Fig. 1

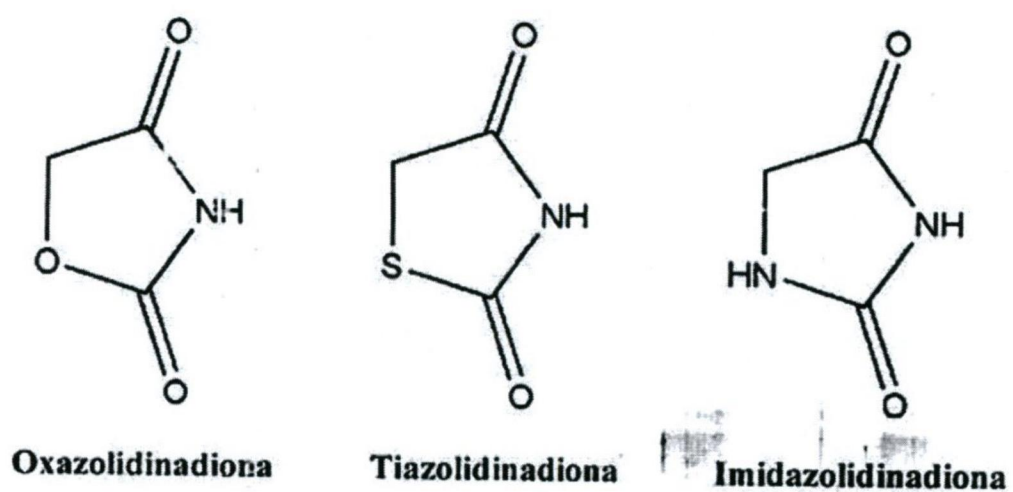


Fig. 2

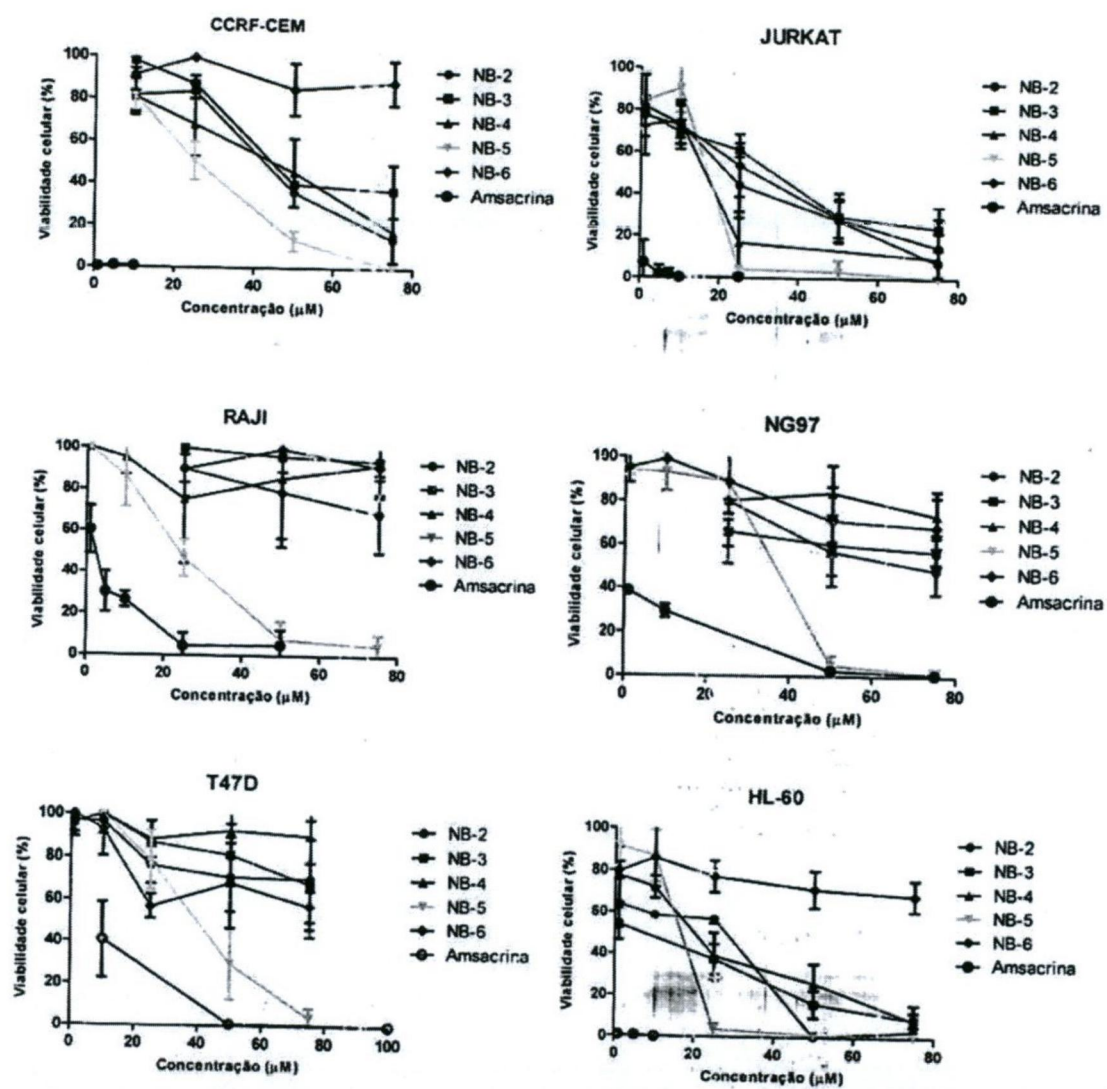


Fig. 3

RESUMO**DERIVADOS 2-TIOXO-OXAZOLIDÍNICOS-N-SUBSTITUÍDOS****POTENCIALMENTE ÚTEIS NA TERAPIA ANTICÂNCER**

revela compostos derivados oxazolidínicos e seus sais, ésteres, amidas ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis que venham a ser utilizados na saúde humana e/ou animal com fins de tratamento, profilaxia, paliativa, ou também como diagnóstico para o câncer, do tipo leucemias, entre outros, compreendendo as formulas 5-(4-bromo-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-2); 5-(4-cloro-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-3); 3-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-4); 5-(3,4-bis-benziloxi-benzilideno)-3-etil-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-5); e 3-etil-5-(4-piperidin-1-il-benzilideno)-2-tioxo-oxazolidin-4-ona (LPSF/NB-6).