



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

**(21) BR 102017012060-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 07/06/2017**

**(43) Data da Publicação Nacional: 26/12/2018**

---

**(54) Título:** COMPOSTO FTALIMIDO-TIAZOL, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS FTALIMIDO-TIAZÓIS E USO DE COMPOSTO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR ESQUISTOSSOMOSE

**(51) Int. Cl.:** C07D 277/50; A61P 33/12.

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

**(72) Inventor(es):** ANA CRISTINA LIMA LEITE; ARSÊNIO RODRIGUES OLIVEIRA; SHEILA ANDRADE DE OLIVEIRA; EDNA DE FARIAS SANTIAGO; MARCOS VERÍSSIMO DE OLIVEIRA CARDOSO; MÍRIA DE OLIVEIRA BARBOSA; CARLOS ANDRÉ LARANJEIRA MIRANDA FILHO; VERUSKA CINTIA ALEXANDRINO DE SOUZA.

**(57) Resumo:** Novos compostos ftalimido-tiazóis representando substâncias de efeitos farmacológicos ativos, com atividade esquistossomicida, e seu uso terapêutico como drogas dotadas de ação contra o *Schistosoma mansoni*.

COMPOSTO FTALIMIDO-TIAZOL, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS  
FTALIMIDO-TIAZÓIS E USO DE COMPOSTO NA PREPARAÇÃO DE UM  
MEDICAMENTO PARA TRATAR ESQUISTOSSOMOSE

**Campo da Invenção**

**[0001]** As substâncias obtidas conforme esta invenção apresenta uma nova série de derivados ftalimido-tiazóis, onde foram realizadas substituições nas posições C4 e C5 do heterociclo tiazol. A série de compostos apresenta, em sua estrutura, substituintes aromáticos em C4, exceto o AS-01. Em alguns compostos foram executadas mono e di-substituições nas diversas posições *orto*, *meta* e *para*. Trata-se, portanto, da identificação e do uso de nova série de derivados ftalimido-tiazóis que foram sintetizados conforme a técnica de hibridação molecular sem a presença de espaçadores entre dois grupos farmacofóricos de interesse no estudo. Esses compostos são agentes bioativos contra o parasita causador da esquistossomose: o *Schistosoma mansoni*. A presente invenção se situa nos campos da Medicina, Farmácia e Bioquímica.

**Antecedentes da Invenção**

**[0002]** No Brasil, existem dois fármacos disponíveis para o tratamento da esquistossomose mansônica: oxamniquine e praziquantel. Os dois medicamentos possuem eficácia comprovada contra o *S.mansoni*. No entanto, o praziquantel é a droga de escolha, em função dos menores efeitos colaterais apresentados pelos indivíduos após tratamento, a sua disponibilidade no mercado e ao seu baixo custo. Embora não seja adequada, a estratégia atual de controle da esquistossomose mansônica é baseada principalmente na quimioterapia. Além disso, alguns estudos relataram uma possível resistência do *Schistosoma mansoni* em relação ao praziquantel.

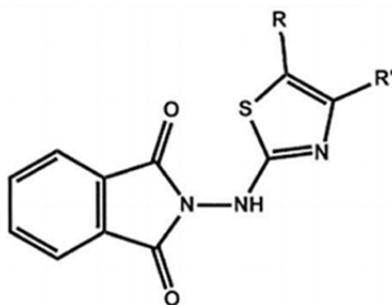
**[0003]** Diante de tal problemática torna-se importante o desenvolvimento de novos fármacos que atuem sobre os parasitos e que sejam mais seguros e eficientes na atividade esquistossomicida.

**[0004]** Devido à importância do desenvolvimento de novas drogas contra a esquistossomose, a busca por novos compostos no meio científico vem aumentando significativamente. A quantidade de compostos como possíveis agentes esquistossomicidas vem crescendo e dentre eles podemos citar os oxadiazóis e imidazolidinonas (SAYED et al, 2008; PITA et al, 2006) que vem norteando os estudos da terapia da esquistossomose utilizando derivados heterocíclicos sintéticos.

### **Sumário da Invenção**

**[0005]** Diante de um grave problema de saúde pública decorrente de um quantitativo enorme de pessoas infectadas, os compostos LpQM 08, 09 e 10 surgem como fortes candidatos a alternativas terapêuticas seguras e eficientes no tratamento. Os derivados LpQM 08, 09 e 10 foram capazes de eliminar 100% dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. Além disso, essas moléculas possuem uma baixa citotoxicidade, possibilitando uma terapêutica com menos efeitos colaterais do que a utilizada atualmente com o praziquantel, além de um baixo custo de síntese.

**[0006]** Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta um composto que apresenta a fórmula geral (i):



(i)

em que R é selecionado entre o grupo que compreende: H e CH<sub>3</sub>, R' é selecionado entre o grupo que compreende: CH<sub>2</sub>Cl, Fenil, 4-Me-Fenil, 4-MeO-Fenil, 4-F-Fenil, 4-Cl-Fenil, 4-Br-Fenil, 4-NO<sub>2</sub>-Fenil, 4-Bifenil, 2-Naftil, 3-NO<sub>2</sub>-Fenil, 3,4-diCl-Fenil, 2,4-diCl-Fenil e 4-Br-Fenil.

**[0007]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis compreendendo as etapas

de:

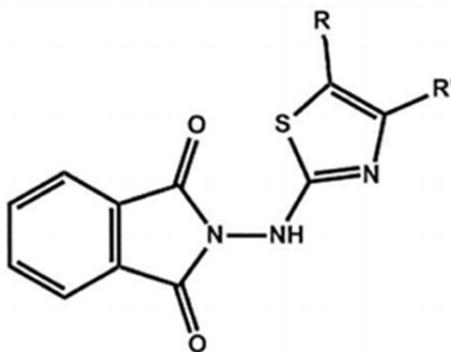
- i) preparo da ftalimido-tiossemicarbazida; e
- ii) preparo dos derivados ftalimido-tiazóis.

**[0008]** Em um terceiro objeto, a presente invenção o uso do composto na preparação de um medicamento para tratar esquistossomose.

#### **Descrição Detalhada da invenção**

**[0009]** As substâncias obtidas conforme esta invenção compõem uma nova série de derivados ftalimido-tiazóis (LpQM-01 a LpQM-14). Trata-se, do uso de uma nova série de agentes bioativos contra o parasita causador da esquistossomose: o *Schistosoma mansoni*.

**[0010]** Abaixo encontra-se representada a fórmula geral dos compostos ftalimido-tiazóis, 2-(tiazol-2-ilamino)isoindolin-1,3-diona. O radical R corresponde a metila para o composto **LpQM-14** e hidrogênio para os demais produtos da série. O radical R' consiste em cloro-metil para o composto **LpQM-01** e para as demais moléculas da série são encontrados diferentes substituintes aromáticos nesta posição (C4).



**Tabela 1.** Esquema das estruturas dos compostos da série LpQM-01-

| <b>Composto</b> | <b>R</b> | <b>R'</b>          | <b>Composto</b> | <b>R</b> | <b>R'</b>                    |
|-----------------|----------|--------------------|-----------------|----------|------------------------------|
| LpQM-01         | H        | CH <sub>2</sub> Cl | LpQM-08         | H        | 4-NO <sub>2</sub> -<br>Fenil |
| LpQM-02         | H        | Fenil              | LpQM-09         | H        | 4-Bifenil                    |
| LpQM-03         | H        | 4-Me-Fenil         | LpQM-10         | H        | 2-Naftil                     |
| LpQM-04         | H        | 4-MeO-Fenil        | LpQM-11         | H        | 3-NO <sub>2</sub> -<br>Fenil |
| LpQM-05         | H        | 4-F-Fenil          | LpQM-12         | H        | 3,4-diCl-<br>Fenil           |

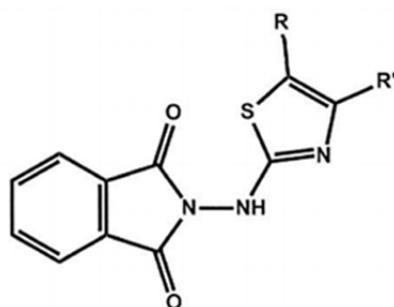
|         |   |            |         |                 |                |
|---------|---|------------|---------|-----------------|----------------|
| LpQM-06 | H | 4-Cl-Fenil | LpQM-13 | H               | 2,4-diCl-Fenil |
| LpQM-07 | H | 4-Br-Fenil | LpQM-14 | CH <sub>3</sub> | 4-Br-Fenil     |

**[0011]** O trabalho se apresenta como inédito para as moléculas obtidas e avaliadas, demonstrando relevância no âmbito que os resultados se mostraram promissores para os grupos farmacofóricos (ftalimida e tiazol) presentes nesta série química.

**[0012]** Por outro aspecto avaliado, os compostos foram atóxicos nos ensaios frente a células dos hospedeiros vertebrados numa concentração de até 100µg/mL; sendo neste caso, sendo seletivos, pois apresentam ação apenas no parasita e em concentrações inferiores a 100µg/mL.

**[0013]** Os candidatos a fármacos, ora apresentados, mostraram-se potentes e seletivos nos ensaios já realizados, tendo grande possibilidade de serem introduzidos no tratamento da esquistossomose. Neste caso, esta ação é essencial já que a terapia atual dispõe de apenas um agente, sujeitos ao surgimento de cepas resistentes.

**[0014]** Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta um composto que apresenta a fórmula geral (i):



em que R é selecionado entre o grupo que compreende: H e CH<sub>3</sub>, R' é selecionado entre o grupo que compreende: CH<sub>2</sub>Cl, Fenil, 4-Me-Fenil, 4-MeO-Fenil, 4-F-Fenil, 4-Cl-Fenil, 4-Br-Fenil, 4-NO<sub>2</sub>-Fenil, 4-Bifenil, 2-Naftil, 3-NO<sub>2</sub>-Fenil, 3,4-diCl-Fenil, 2,4-diCl-Fenil e 4-Br-Fenil.

**[0015]** Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis compreendendo as etapas

de:

- i) preparo da ftalimido-tiossemicarbazida; e
- ii) preparo dos derivados ftalimido-tiazóis.

**[0016]** Em uma concretização, o processo de obtenção de ftalimido-tiossemicarbazida compreende as etapas de:

- i) reação de anidrido ftálico com tiossemicarbazida, utilizando *N,N*-dimetilformamida como solvente sob refluxo, em presença do catalizador dimetil-amino-piridina (DMAP) por minutos;
- ii) resfriamento até temperatura ambiente;
- iii) precipitação devido à adição de água destilada;
- iv) purificação através da dissolução em propanona, seguida de filtração.

**[0017]** Em uma concretização, a etapa i da obtenção de ftalimido-tiossemicarbazida é através de uma reação de 20 mmol de anidrido ftálico com 20 mmol, de tiossemicarbazida, utilizando 10 mL de *N,N*-dimetilformamida como solvente sob refluxo, em presença de 0,2 g do catalizador dimetil-amino-piridina (DMAP) por 120 minutos.

**[0018]** Em uma concretização a etapa de preparo dos derivados ftalimido-tiazóis compreende as etapas de:

- i) mistura de ftalimido-tiossemicarbazida em de 2-propanol;
- ii) adição da respectiva  $\alpha$ -halo-cetofenona;
- iii) banho de ultrassom (40 MHz), por 60 minutos a temperatura ambiente.

**[0019]** Em uma concretização a etapa i de preparo dos derivados ftalimido-tiazóis, compreende a mistura de 2,26 mmol de ftalimido-tiossemicarbazida em 25 mL de 2-propanol; e a etapa ii compreender adição de 2,26 mmol da respectiva  $\alpha$ -halo-cetofenona.

**[0020]** Em um terceiro objeto, a presente invenção o uso do composto na preparação de um medicamento para tratar esquistossomose.

### **Exemplos - Concretizações**

#### **Síntese dos compostos**

#### Procedimento de preparação da ftalimido-tiossemicarbazida LpQM-int

**[0021]** Para a obtenção do composto LpQM-int, reage-se 2,96 g de anidrido ftálico (20 mmol) com 1,82 g de tiossemicarbazida (20 mmol), utilizando *N,N*-dimetilformamida (10 mL) como solvente, sob refluxo, em presença de 0,2 g do catalizador dimetil-amino-piridina (DMAP) por 120 minutos. Após o resfriamento da reação a temperatura ambiente, adiciona-se água destilada no meio reacional para precipitação do produto. Para a purificação, dissolve-se o produto em propanona com posterior filtração, obtendo-se um sólido cristalino branco.

#### Procedimento geral de preparação dos derivados ftalimido-tiazóis

**[0022]** Para a obtenção dos derivados tiazólicos, adiciona-se, em balão de fundo redondo, 500 mg de LpQM-Int (2,26 mmol), 25 mL de 2-propanol seguido de 2,26 mmol da respectiva  $\alpha$ -halo-cetofenona. A ciclização conduziu-se em um banho de ultrassom (40 MHz), por 60 minutos a temperatura ambiente. As  $\alpha$ -halo-cetofenonas utilizadas foram adquiridas de fontes comerciais.

#### Comprovação estrutural

**[0023]** A comprovação das estruturas dos compostos sintetizados foi realizada através das análises espectroscópicas de infravermelho,  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN e espectrométrica de EMAR-ESI. Os espectros de infravermelho foram adquiridos em aparelho IFS 66 Bruker, em pastilha de KBr. As análises de ressonância magnética nuclear protônica e de carbono foram efetuadas em um aparelho Bruker AC 300 P, utilizado o  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente. Os espectros de massas foram adquiridos por impacto eletrônico a 70eV registrados em um aparelho HP 5987. As características espectroscópicas e espectrométrica dos derivados LpQM-01-14 estão de acordo com as estruturas propostas.

**Tabela 2.** Compostos sintetizados

|         |   |
|---------|---|
| LpQM-01 | 2-(4-(clorometil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona           |
| LpQM-02 | 2-(4-feniltiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona                  |
| LpQM-03 | 2-(4-p-toluiltiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona               |
| LpQM-04 | 2-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona        |
| LpQM-05 | 2-(4-(4-fluorfenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-06 | 2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-07 | 2-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-08 | 2-(4-(4-nitrofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-09 | 2-(4-(bifenil-4-il)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-10 | 2-(4-(naftalen-2-il)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona        |
| LpQM-11 | 2-(4-(3-nitrofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona         |
| LpQM-12 | 2-(4-(3,4-diclorofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona     |
| LpQM-13 | 2-(4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona     |
| LpQM-14 | 2-(4-(4-bromofenil)-5-metiltiazol-2-ilamino)isoindolino-1,3-diona |

Determinação da citotoxicidade dos compostos

**[0024]** Para a determinação da citotoxicidade foram utilizados esplenócitos de camundongos albinos da linhagem BALB/c (fêmeas entre 6-8 semanas) que foram fornecidos pelo biotério do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM, Recife, Brasil). Os animais foram mantidos em gaiolas esterilizadas, e receberam alimentação e água à vontade.

**[0025]** As células esplênicas foram obtidas de acordo com Pereira *et al.* (2005). Após eutanásia do animal utilizando CO<sub>2</sub>, o baço de cada camundongo foi removido em condições assépticas e, em fluxo vertical, macerado em placa de Petri contendo meio de cultura RPMI. As suspensões celulares obtidas foram centrifugadas a 4°C, durante 5 minutos. Após descarte do sobrenadante, adicionou-se água destilada ao sedimento promovendo lise das hemácias. Após o período de 5 minutos, o sobrenadante foi coletado e centrifugou-se novamente a 4°C, 200 x g por cinco minutos. O sedimento (contendo as células esplênicas) foi ressuspenso em meio RPMI 1640 e uma alíquota de cada suspensão celular removida, diluída 1:10 em azul de trypan e quantificada em câmara de Neubauer para se verificar as células viáveis.

**[0026]** As células esplênicas ( $6 \times 10^5$  células/poço) obtidas anteriormente

foram cultivadas em placas de 96 poços de fundo plano, contendo meio de cultura RPMI com 10% de soro fetal bovino. Para o ensaio de citotoxicidade, as células foram incubadas com os compostos em sete diferentes concentrações (faixa de 200 a 0,1 µg/mL) e com 1 µg de timidina tritiada/poço durante 72 h em estufa de CO<sub>2</sub> a 37°C. Em paralelo, foram feitos controles com células tratadas com saponina (0,05%), com células tratadas com DMSO (0,05%), substâncias com reconhecida atividade tóxica e um controle sem tratamento. Após 72 h de incubação, as células foram coletadas em papel de fibra de vidro e, posteriormente, a captação de timidina tritiada foi determinada através do contador beta de cintilação. O percentual de citotoxicidade foi determinado comparando-se a percentagem de incorporação de timidina tritiada nos poços com as drogas em relação aos poços não tratados.

**[0027]** Nessa avaliação foi evidenciado que todos os compostos se mostraram menos tóxicos que o praziquantel. Em relação aos demais componentes estudados, os compostos LpQM-09 e LpQM-10 mostraram baixa citotoxicidade para esplenócitos de camundongos, sendo estas células viáveis até quando cultivadas em presença de concentrações superiores a 100 µg/mL.

#### Avaliação da atividade esquistossomicida

**[0028]** Na avaliação da suscetibilidade *in vitro* do *Schistosoma mansoni* frente aos derivados ftalimido-tiazóis LpQM 08, 09 e 10, seguiram-se as seguintes etapas:

1. Infecção de camundongos com 120 cercárias de *Schistosoma mansoni*, cepa LE (Belo Horizonte);
2. Obtenção de vermes adultos de *S. mansoni* através da perfusão do sistema porta hepático dos camundongos após 50-55 dias da infecção, sendo os vermes coletados em placas de Petri contendo meio de cultura RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA);
3. Preparo do meio e soluções para o cultivo de vermes adultos de *S. mansoni* contendo penicilina 100U/mL e estreptomicina na concentração de 100µg/mL.

4. Avaliação da atividade *S. mansoni in vitro* dos compostos ftalimido-tiazóis após remoção dos vermes do hospedeiro definitivo (camundongo), os mesmos são lavados em meio RPMI-1640 suplementado com penicilina (100U/mL), estreptomicina (100µg/mL) e soro fetal bovino a 10%. Em seguida os vermes adultos foram transferidos para placas de cultura de vinte e quatro poços contendo 1 mL de meio de cultura e 1 mL de solução da droga em concentrações diversas. Cada dose foi testada em três poços, onde o primeiro poço recebeu quatro machos, o segundo poço recebeu quatro fêmeas e o terceiro poço recebeu dois casais de vermes. Após a distribuição dos vermes, estes foram incubados a 37°C, em atmosfera úmida contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Após um período de 2 horas de adaptação ao meio, os derivados ftalimido-tiazóis foram adicionados 1 mL de solução da droga nas concentrações de 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL e 100µg/mL. O praziquantel a 3 µg/mL e dois controles, um contendo DMSO e meio RPMI 1640 completo, foram testados nas mesmas condições das amostras. Os parasitos foram mantidos em cultura por seis dias sendo monitorados a cada 24 horas para avaliação da atividade motora, da oviposição, da taxa de mortalidade e de alterações do tegumento.

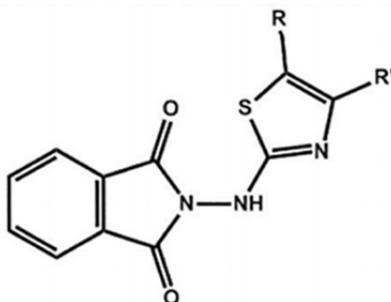
**[0029]** Observou-se que os compostos LpQM-08, LpQM-09 e LpQM-10 foram capazes de impedir a oviposição e causar a mortalidade de 100% dos vermes tratados na concentração de 100µg/mL. Dentre esses compostos, o LpQM-09 mostrou o potencial esquistossomicida mais promissor, causando 100% de mortalidade nas primeiras 24h.

**[0030]** Em concentrações menores dos compostos, também foi evidenciada atividade esquistossomicida promissora dos compostos. O derivado ftalimido-tiazol LpQM-08 demonstrou 100% de eficácia em concentração de 80µg/mL, enquanto os compostos LpQM-09 e LpQM-10 causaram mortalidade em todos os vermes tratados até na concentração de 40µg/mL. Além disso, os compostos LpQM-09 e LpQM-10 foram capazes de

inibir a oviposição, reduzir a motilidade e causar lesões tegumentares em concentrações mínimas de 5µg/mL.

### Reivindicações

1. Composto ftalimido-tiazol **caracterizado** por apresentar a fórmula geral (i):



em que R é selecionado entre o grupo que compreende: H e CH<sub>3</sub>, R' é selecionado entre o grupo que compreende: CH<sub>2</sub>Cl, Fenil, 4-Me-Fenil, 4-MeO-Fenil, 4-F-Fenil, 4-Cl-Fenil, 4-Br-Fenil, 4-NO<sub>2</sub>-Fenil, 4-Bifenil, 2-Naftil, 3-NO<sub>2</sub>-Fenil, 3,4-diCl-Fenil, 2,4-diCl-Fenil e 4-Br-Fenil.

2. Processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por compreender as etapas de:

- i) preparo da ftalimido-tiossemicarbazida; e
- ii) preparo dos derivados ftalimido-tiazóis.

3. Processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis de acordo com reivindicação 2, **caracterizado** pela obtenção de ftalimido-tiossemicarbazida compreender as etapas de:

- i) reação de anidrido ftálico com tiossemicarbazida, utilizando *N,N*-dimetilformamida como solvente sob refluxo, em presença do catalizador dimetil-amino-piridina (DMAP) por minutos;
- ii) resfriamento até temperatura ambiente;
- iii) precipitação devido à adição de água destilada;
- iv) purificação através da dissolução em propanona, seguida de filtração.

4. Processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis de acordo com reivindicação 3, **caracterizado** pela etapa i da obtenção de ftalimido-tiossemicarbazida ser através de uma reação de 20 mmol de anidrido ftálico com 20 mmol, de tiossemicarbazida, utilizando 10 mL de *N,N*-dimetilformamida

como solvente sob refluxo, em presença de 0,2 g do catalizador dimetil-amino-piridina (DMAP) por 120 minutos.

5. Processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis de acordo com reivindicação 2, **caracterizado** pela etapa de preparo dos derivados ftalimido-tiazóis compreender as etapas de:

- i) mistura de ftalimido-tiossemicarbazida em de 2-propanol;
- ii) adição da respectiva  $\alpha$ -halo-cetofenona;
- iii) banho de ultrassom (40 MHz), por 60 minutos a temperatura ambiente.

6. Processo de obtenção de derivados ftalimido-tiazóis de acordo com reivindicação 5, **caracterizado** pela etapa i de preparo dos derivados ftalimido-tiazóis, compreender a mistura de 2,26 mmol de ftalimido-tiossemicarbazida em 25 mL de 2-propanol; e a etapa ii compreender adição de 2,26 mmol da respectiva  $\alpha$ -halo-cetofenona.

7. Uso de composto, conforme reivindicação 1, **caracterizado** por ser na preparação de um medicamento para tratar esquistossomose.

**Resumo**

COMPOSTO FTALIMIDO-TIAZOL, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS  
FTALIMIDO-TIAZÓIS E USO DE COMPOSTO NA PREPARAÇÃO DE UM  
MEDICAMENTO PARA TRATAR ESQUISTOSSOMOSE

Novos compostos ftalimido-tiazóis representando substâncias de efeitos farmacológicos ativos, com atividade esquistossomicida, e seu uso terapêutico como drogas dotadas de ação contra o *Schistosoma mansoni*.