



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102017014674-0 A2



(22) Data do Depósito: 06/07/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 22/01/2019

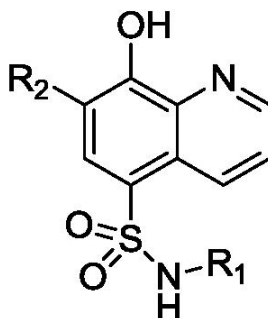
(54) **Título:** SULFONAMIDAS DERIVADAS DE 8-HIDROXIQUINOLINA, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO

(51) **Int. Cl.:** C07D 215/24; A61K 31/47; A61P 31/10; A61P 33/02.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) **Inventor(es):** SAULO FERNANDES DE ANDRADE; ANGÉLICA ROCHA JOAQUIM; ALEXANDRE MENEGHELLO FUENTEFRIA; ANDREZA FRANCISCO MARTINS; FRANCISCO PAULO DOS SANTOS; GUSTAVO POZZA SILVEIRA; TIANA TASCA; BRUNA PIPPI; GRAZIELA DE VARGAS RIGO; MAYCON ANTONIO DE CESARE; DÉBORA ASSUMPÇÃO ROCHA; LAISA BORGES FERREIRA; ROBERTA TAUFER BOFF.

(57) **Resumo:** A presente invenção se refere à obtenção de moléculas sintéticas contendo sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina inéditas, avaliação das referidas moléculas em testes in vitro como agentes antifúngicos, antibacterianos e anti-Trichomonas vaginalis, bem como composições farmacêuticas contendo as referidas moléculas. Os compostos de baixos pesos moleculares obtidos a partir do processo de síntese favorecem as propriedades farmacocinéticas das composições e a efetividade da terapia. A presente invenção situa-se no campo da química farmacêutica e medicinal, mais especificamente no que se refere à identificação de novos antimicrobianos sintéticos.



## **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

### SULFONAMIDAS DERIVADAS DE 8-HIDROXIQUINOLINA, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO

#### **Campo da Invenção**

[0001] A presente invenção se refere à obtenção de substâncias sintéticas contendo sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina, composições farmacêuticas contendo as referidas moléculas e ao uso dessas composições, especialmente como agentes antifúngicos, antibacterianos e anti- *Trichomonas vaginalis*. Os compostos de baixos pesos moleculares obtidos a partir do processo de síntese favorecem as propriedades farmacocinéticas das composições e a efetividade da terapia. Esses compostos apresentam, ainda, atividade antifúngica, antibacteriana e anti- *Trichomonas vaginalis* conforme observado em testes *in vitro*. A presente invenção situa-se no campo da química farmacêutica e medicinal, mais especificamente no que se refere à identificação de novos antimicrobianos sintéticos.

#### **Antecedentes da Invenção**

[0002] Desde o final da década de 60 a incidência de infecções fúngicas em humanos cresceu devido às constantes modificações da população, tais como o seu aumento, migração, e pacientes imunocomprometidos (pacientes com câncer, transplantados, portadores do vírus da AIDS, por exemplo) representando hoje um grave problema de saúde pública (Vandeputte et al., 2012; Osornio et al., 2012).

[0003] As infecções fúngicas classificam-se em superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas (Vandeputte et al., 2012). Estimativas da Organização Mundial de Saúde são de que a frequência global das micoses superficiais é de 20% a 25% da população (Souza et al., 2014). Já as micoses cutâneas são as mais comuns: a estimativa de novos casos por ano é de cerca de um bilhão e meio (Vandeputte et al., 2012). As infecções sistêmicas que acometem, principalmente, indivíduos imunocomprometidos, são uma importante causa de morbimortalidade. As infecções hospitalares causadas pelo gênero *Candida* sp., são consideradas a quarta causa mais comum de infecções

sanguíneas nos Estados Unidos, e sétima na Europa. No Brasil, México, Argentina, Chile, Colômbia e Costa Rica, as taxas de mortalidade variam entre 20 e 63%. (Osornio et al., 2012).

**[0004]** Os medicamentos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas ainda não satisfazem completamente a necessidade médica, por limitações relacionadas ao espectro de ação, potência, propriedades farmacocinéticas e segurança (a manutenção da biologia celular eucariótica básica de células fúngicas e aquelas de mamíferos leva a problemas relacionados ao perfil de segurança do fármaco) (Carrillo-Muñoz et al., 2006; Gulshan e Moye-Rowley, 2007; Bergold e Georgiadis, 2004). Além disso, embora novos agentes antifúngicos tenham sido introduzidos, como os novos agentes azólicos (voriconazol e posaconazol), que apresentam maior potência e espectro de ação do que os demais representantes da classe (Bergold e Georgiadis, 2004), a resistência aos antimicrobianos ainda é uma limitação para o tratamento de infecções fúngicas (Pfaller, 2012), visto que cepas mutantes são frequentemente isoladas (Gulshan e Moye-Rowley, 2007). Dessa forma, o número de antifúngicos seguros e eficazes disponíveis para o tratamento de micoses ainda é restrito (Carrillo-Muñoz et al., 2006; Gulshan e Moye-Rowley, 2007).

**[0005]** Um derivado da 8-hidroxiquinolina, a 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina, conhecida como clioquinol, foi utilizado entre as décadas de 50 e 70 como um agente antiparasitário oral para prevenção e tratamento de amebíase intestinal, embora o seu mecanismo de ação como um antimicrobiano fosse desconhecido (Mao e Schimmer, 2008). Entretanto, em 1970, devido a relatos de neurotoxicidade em pacientes japoneses, as formas orais foram retiradas do mercado. O clioquinol foi considerado um agente causador da síndrome SMON, a neuropatia mielo-óptica subaguda (Nakae et al., 1973). Porém, como a relação entre o uso do clioquinol e a SMON ainda é discutida e visto que o núcleo 8HQ pode ser considerado uma estrutura privilegiada apresentando potencial para desenvolvimento de fármacos para diversas enfermidades, vários grupos tem se proposto a realizar modificações neste núcleo com o objetivo de desenvolver novos agentes para tratamento do câncer, Alzheimer, Parkinson e Huntington, além do próprio potencial antimicrobiano (Cherny et al., 2001; Ritchie et al., 2003; Nguyen et

al., 2005; Chen et al., 2007).

**[0006]** Em relação a atividade antifúngica, recentemente, Musiol e colaboradores (2010) avaliaram um total de doze análogos contra oito espécies fúngicas. A atividade antifúngica de quatro derivados de 8-hidroxiquinolina contendo sulfonamidas na posição 5 foi praticamente nula. Dois dos substituintes testados apresentam um grupo fenila com espaçador de dois ou quatro carbonos. Entretanto, testes com o análogo 5-sulfonamida-8-hidroxiquinolina substituído por uma fenila ou outro heterociclo aromático ligado diretamente ao nitrogênio da sulfonamida, não foram realizados e são interessantes, pois, geralmente, as sulfonamidas disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas possuem o nitrogênio ligado diretamente ao anel aromático.

**[0007]** Além destes estudos, existem patentes que descrevem moléculas similares, mas não idênticas: as retrossulfonamidas. WO2010051064, Compounds that inhibit NFkB activity - A patente em análise descreve uma série de substâncias derivadas da quinolina substituída na posição 8 por uma retrossulfonamida que possui o nitrogênio ligado ao anel e não o grupo sulfonila, além disso não possui o grupo hidroxila na posição 8. As moléculas apresentam atividade inibitória do fator nuclear kB, envolvido em diversas vias de transdução da resposta inflamatória, oncogênese, infecção viral, apoptose, dentre outras vias possuindo, portanto, uso diferente também WO2012110603, Novel sulfonaminoquinoline hepcidin antagonists - A patente em análise descreve substâncias capazes de inibir a hepcidina, proteína importante na manutenção da homeostase do ferro. Semelhante à patente comentada anteriormente, esta traz sulfonamidas na posição 8 da quinolina sem a presença do grupo hidroxila.

### **Sumário da Invenção**

**[0008]** Na presente invenção, propõe-se a síntese de análogos de 8-hidroxiquinolina contendo uma sulfonamida na posição 5, variando o substituinte da sulfonamida de modo a se obterem derivados híbridos com as sulfas antimicrobianas inéditos conservando na estrutura os grupos farmacofóricos de ambas as classes. Desse modo, a presente invenção, utilizando de estudos de relação estrutura atividade (REA),

levou a novas moléculas com atividade antifúngica, antibacteriana e anti- *Trichomonas vaginalis* na faixa de  $\mu\text{g/mL}$  ou  $\mu\text{M}$  baixo.

**[0009]** Com relação à síntese de derivados da 8-hidroxiquinolina contendo uma sulfonamida na posição 5, utilizou-se adaptações da literatura para obtenção dos derivados conforme se segue:

**a) Em relação à síntese do intermediário cloreto de sulfonila (Figura 2):** A reação de sulfonilação utiliza como reagentes a 8-hidroxiquinolina ou 7-halo-8-hidroxiquinolina e o ácido clorossulfônico a temperatura ambiente, por duas horas. Esta reação foi adaptada de Pierce que utilizou este processo para sulfonilação de 8-hidroxi-2-metil-quinolina (Figura 2). PIERCE, D. A., JOTTERAND, N., CARRICO, I. S., IMPERIALI, B. Derivatives of 8-Hydroxy-2-methyl-quinoline are Powerful Prototypes for Zinc Sensors in Biological Systems. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (21), p. 5160–5161, 2001.

**b) Em relação à síntese das sulfonamidas inéditas derivadas da 8-hidroxiquinolina (Figura 3):** A reação que leva à formação de sulfonamidas utilizando como reagentes o cloreto de sulfonila e uma amina apropriada (Figura 3) é realizada em um solvente como a acetonitrila na temperatura de  $80^{\circ}\text{C}$  por três horas. Esta reação foi adaptada de Aik que utilizou outras aminas diferentes. AIK, W.; DEMETRIADES, M.; HAMDAN, M. K. K.; BAGG, E. A. L.; YEOH, K. K.; LEJEUNE, C.; ZHANG, Z.; MCDONOUGH, M. A.; SCHOFIELD, C. J. Structural Basis for Inhibition of the Fat Mass and Obesity Associated Protein (FTO). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56, p. 3680-3688, 2013.

**[0010]** Entretanto, a presente invenção é distinta de todos os documentos supracitados, uma vez que descreve a obtenção de substâncias inéditas bem como a avaliação antimicrobiana destas substâncias, o que fornece subsídios para o desenvolvimento de fármacos antifúngicos, antibacterianos e anti- *Trichomonas vaginalis*. Além disso, alguns dos derivados obtidos foram muito potentes contra estes micro-organismos sendo que é a primeira vez que são descritos derivados de 8-hidroxiquinolina contendo sulfonamidas na posição 5 apresentando atividade promissora para serem desenvolvidos como candidatos à fármacos para essas

enfermidades; para alguns isolados os derivados dessa invenção foram mais ativos que os fármacos comercialmente disponíveis.

### **Breve Descrição das Figuras**

[0011] A Figura 1 traz exemplos de fórmulas estruturais de moléculas sintetizadas na presente invenção.

[0012] A Figura 2 representa o esquema dos cloretos de sulfonila, produtos intermediários da rota de síntese.

[0013] A Figura 3 mostra o esquema de síntese dos derivados de 8-hidroxiquinolinas contendo uma sulfonamida na posição 5.

[0014] A Figura 4 representa a fórmula estrutural genérica para as sulfonamidas derivadas da 8-hidroxiquinolina.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

[0015] A presente invenção compreende compostos derivados de 8-hidroxiquinolina, composições farmacêuticas contendo tais compostos e excipientes farmacologicamente aceitáveis, bem como o uso das mesmas na terapia antifúngica, antibacteriana e anti- *Trichomonas vaginalis*.

[0016] Os derivados de 8-hidroxiquinolina foram sintetizados utilizando uma rota sintética de fácil acesso. Os produtos formados são de baixo peso molecular o que favorece as propriedades farmacocinéticas das composições e a efetividade da terapia.

[0017] Para a determinação estrutural dos compostos foram utilizados espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz), em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) como solventes. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relatados em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS), usado como padrão interno.

[0018] Esses compostos apresentam, ainda, atividade antifúngica, antibacteriana e anti- *Trichomonas vaginalis* conforme observado em testes *in vitro* contra, respectivamente, espécies fúngicas e bacterianas patogênicas e isolado ATCC de *Trichomonas vaginalis*, apresentando potencial para desenvolvimento de fármacos.

**[0019]** Os derivados de 8-hidroxiquinolina são representados pela fórmula estrutural geral, Figura 4, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou hidratos, em que:

R<sub>1</sub> = *n*-propila, isopropila, 4-clorofenila, 4-metoxifenila, 4-cianofenila, 2-pirimidinila.

R<sub>2</sub> = hidrogênio, cloro, fluor, bromo, iodo.

**[0020]** “Sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a substâncias iônicas resultante da modificação de uma substância parente não iônica fornecendo os sais ácidos ou básicos correspondentes, bem como conjugação com aminoácidos. Os sais farmacologicamente aceitáveis compreendem sais de ácidos orgânicos ou minerais com resíduos básicos como aminas; sais de bases orgânicas ou alcalinas com resíduos ácidos como os ácidos carboxílicos; sais não-tóxicos convencionais - que compreendem os derivados de ácidos inorgânicos como cloridratos, bromidratos, iodidratos, sulfuratos, sulfamatos, fosforatos e nitratos, não limitantes, ou os derivados de ácidos orgânicos como acetatos, 2-acetoxibenzoatos, ascorbatos, benzenosulfonatos, benzoatos, citratos, etanossulfonatos, etano dissulfonatos, formatos, fumaratos, gentisinatos, glicaronatos, gliconatos, glutamatos, glicolatos, hidroximaleatos, isotionatos, isonicotinatos, lactatos, maleatos, malatos, mesilatos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, propionatos, salicilatos, sulfanilatos, toluenosulfonatos, estearatos, succinatos, tartaratos e bitartaratos, não limitantes - bem como sais de amônio quaternário.

**[0021]** “Solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, uma substância de fórmula estrutural geral da Figura 4 bem como seus sais farmacologicamente aceitáveis e hidratos) e um solvente. Tais solventes que compreendem, não limitante, água, metanol, etanol ou ácido acético não devem interferir com a atividade biológica do soluto.

**[0022]** “Hidrato” refere-se a complexos nos quais a molécula de solvente é água.

**[0023]** Em outro aspecto as composições farmacêuticas da invenção caracterizam-se por apresentarem derivados de 8-hidroxiquinolina combinados com excipientes farmacologicamente aceitáveis. As composições podem ser líquidas, sólidas ou semissólidas.

**[0024]** As formas líquidas podem se apresentar como solução, xarope, elixir, suspensão, emulsão, tintura ou enema. Como excipientes, podem ser utilizados

solubilizantes e tensoativos, tais como glicerina, propilenoglicol e sacarose.

[0025] Já as formas semissólidas podem se apresentar como géis, pomadas, cremes, emulsões ou pastas. Exemplos de excipientes para composições farmacêuticas semissólidas incluem metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxoetilcelulose, carboximetilcelulose, polímeros derivados do ácido acrílico e metacrílico, polietilenoglicóis, vaselina sólida, parafina sólida, lanolina, óleos vegetais, óleo mineral, álcool cetílico, álcool esterílico, álcool cetosteárico, monoestearato de glicerila, cera de ésteres cetílicos, cera autoemulsificante não iônica e aniônica, laurilsulfato de sódio, EDTA dissódico, solução conservante de parabenos, água destilada, cetilestearilsulfato de sódio, glicerina, oleato de decila e cloreto de benzalcônio.

[0026] Por fim, as formas sólidas podem se apresentar como cápsulas, comprimidos, drágeas ou pastilhas. Aglutinantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes, tensoativos, como celulose, lactose, amido, manitol, estearato de magnésio, talco, dióxido de silício coloidal, óxido de magnésio e caulim são exemplos de excipientes para as preparações sólidas.

[0027] Essas composições podem ser administradas pelas vias intramuscular, intravenosa, subcutânea, tópica, oral, inalatória ou por dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

[0028] O processo de preparação dos derivados de 8-hidroxiquinolinas ora produzidos (Figura 1) pode ser melhor compreendido com os exemplos a seguir, não limitantes.

### **EXEMPLO 1. Síntese e caracterização das moléculas de 1 a 6 (Figura 1)**

**a) Síntese do cloreto de sulfonila (Figura 2) - Adaptado de Pearce et al., 2001.**

[0029] A um recipiente contendo 8-hidroxiquinolina (0,500 g, 3,44 mmol) foi adicionado ácido clorossulfônico (2,5 mL, 37,61 mmol) a temperatura ambiente, por 24 horas. A solução resultante foi vertida em 50 g de gelo suspenso em 100 mL de NaCl 10% (p/v) e o produto foi extraído com 150 mL de diclorometano, por duas vezes. A fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada.

**b) Síntese das moléculas 1 a 6 (Figura 3) - Adaptado de Aik et al., 2013.**



**[0030]** Ao cloreto de sulfonila (0,2304 g, 0,945 mmol) adicionou-se uma solução de amina apropriada (0,4468 g, 3,78 mmol) em acetonitrila (5 mL) a 80 °C. Após 3 h, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por CCSF (cromatografia em coluna de sílica flash) utilizando como eluente Hexano/EtOAc em gradiente.

**c) Caracterização utilizando RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C para algumas moléculas sintetizadas**

**[0031]** 8-Hidroxi-*N*-(4-clorofenil)-5-quinolinassulfonamida (1, Figura 1). RMN de <sup>1</sup>H, δ (ppm): 8,95 (d, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz), 8,87 (dd, 1H, Ar, *J* = 4,4 Hz, 1,6 Hz), 8,20 (d, 1H, Ar, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 4,0 Hz), 7,16 - 7,12 (m, 3H, Ar), 6,89 (d, 2H, Ar, *J* = 9,2 Hz). RMN de <sup>13</sup>C, δ (ppm): 157,5, 148,8, 138,2, 134,8, 133,7, 133,6, 131,6, 129,6, 124,8, 124, 123,7, 123,7, 108,4.

8-Hidroxi-*N*-(isopropil)-5-quinolinassulfonamida (2, Figura 1). RMN de <sup>1</sup>H, δ (ppm): 8,99 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 1,2 Hz), 8,88 (dd, 1H, Ar, *J* = 4,8 Hz, 1,2 Hz), 8,28 (d, 1H, Ar, *J* = 8,0 Hz), 7,65 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 4,0 Hz), 7,20 (d, 1H, Ar, *J* = 8,0 Hz), 4,42 (d, 1H, H-N, *J* = 8,0 Hz), 3,49 – 3,41 (m, 1H, CH), 1,02 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6,4 Hz). RMN de <sup>13</sup>C, δ (ppm): 156,9, 148,7, 138,4, 134,1, 132,7, 125,6, 124,7, 123,8, 108,3 (Ar), 46,3 (CH), 24,0 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0032]** 8-Hidroxi-*N*-(4-metoxifenil)-5-quinolinassulfonamida (1, Figura 1). RMN de <sup>1</sup>H, δ (ppm): 9,00 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 1,2 Hz), 8,95 (dd, 1H, Ar, *J* = 4,0 Hz, 1,2 Hz), 7,99 (d, 1H, Ar, *J* = 8,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 4,0 Hz), 7,06 (d, 1H, Ar, *J* = 8,4 Hz), 6,83 (d, 2H, Ar, *J* = 8,8 Hz), 6,70 (d, 2H, Ar, *J* = 9,2 Hz), 3,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C, δ (ppm): 158,3, 156,4, 148,9, 138,3, 133,1, 132,5, 129,9, 124,7, 123,5, 123,3, 122,9, 114,3, 109,6 (Ar), 56,1 (CH<sub>3</sub>).

**[0033]** 8-Hidroxi-*N*-(propil)-5-quinolinassulfonamida (4, Figura 1). RMN de <sup>1</sup>H, δ (ppm): 9,01 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 1,6 Hz), 8,85 (dd, 1H, Ar, *J* = 4,0 Hz, 1,6 Hz), 8,23 (d, 1H, Ar, *J* = 8,4 Hz), 7,61 (dd, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz, 4,0 Hz), 7,17 (d, 1H, Ar, *J* = 8,0 Hz), 4,59 (s, 1H, H-N), 2,86 (q, 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,2 Hz), 1,39 (sext, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7,6 Hz). RMN de <sup>13</sup>C, δ (ppm): 157,0, 148,7, 138,4, 134,1, 132,8, 124,8, 124,7, 123,8, 108,2 (Ar), 45,1 (CH<sub>2</sub>), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 11,3 (CH<sub>3</sub>).

**[0034]** 8-Hidroxi-*N*-(4-cianofenil)-5-quinolinassulfonamida (5, Figura 1). RMN

de  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm): 11,40 (s, 1H, H-O), 9,11 (d, 2H, Ar,  $J = 8,4$  Hz), 8,99 (d, 1H, Ar,  $J = 2,8$  Hz), 8,30 (d, 1H, Ar,  $J = 8,4$  Hz), 7,86 (dd, 1H, Ar,  $J = 8,0$  Hz, 4,0 Hz), 7,61 (d, 2H, Ar,  $J = 8,4$  Hz), 7,20 (m, 3H, Ar). RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$  (ppm): 158,4, 148,7, 142,1, 137,2, 133,8, 133,7, 133,6, 124,6, 123,9, 122,7, 118,7, 117,8, 110,22 (Ar), 105,02.

### EXEMPLO 2. Avaliação de Atividade Antifúngica dos compostos 1 a 6

[0035] As substâncias 1 a 6 (Figura 1) foram submetidas a uma avaliação da atividade antifúngica. As Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) foram determinadas pela técnica de microdiluição em caldo de acordo com o documento de M27-A3 (CLSI, 2008) para leveduras e M38-A2 para fungos filamentosos (CLSI, 2008). Os resultados foram expressos como CIM (concentração inibitória mínima expressa em  $\mu\text{g/mL}$ ). Por meio dos testes observou-se que o composto 1 mostrou-se mais ativo contra dermatófitos, bem como espécies de *Candida* sp.

Tabela 1 – Atividade Antifúngica - CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )

Espécie	Isolado	Substância					
		1	2	3	4	5	6
CA							
<i>C. albicans</i>	ATCC1880 <sup>c</sup>	2	8	8	64	64	> 64
	CA 01	1	4	4	8	64	> 64
<i>C. glabrata</i>							
	CG RL24	2	8	8	32	32	> 64
	CG RL49	1	2	4	8	16	16
<i>C. krusei</i>							
	CK 03	1	8	8	32	64	> 64
	CK Den43	1	16	8	32	64	> 64
<i>C. parapsilosis</i>							
	CP RL27m	4	64	16	> 64	64	> 64
	CP RL38	2	8	16	32	64	> 64

<i>C. tropicalis</i>	CT ATCC75	2	8	8	32	> 64	> 64
	CT 72A	2	8	16	32	64	> 64
<i>M. canis</i>	MCA 01	1	8	8	16	> 64	> 64
	MCA 29	1	2	8	8	> 64	> 64
<i>M. gypseum</i>	MGY 42	1	4	8	16	> 64	> 64
	MGY 50	1	4	8	8	> 64	> 64
<i>T. mentagrophyte</i>	TME 32	1	8	4	8	> 64	> 64
	TME 40	1	8	16	16	> 64	> 64
<i>T. rubrum</i>	TRU 43	1	4	16	16	> 64	> 64
	TRU 51	1	4	8	8	> 64	> 64

### EXEMPLO 3. Avaliação de Atividade Antibacteriana dos compostos 1 a 6

**[0036]** As análises do perfil de suscetibilidade das bactérias frente às substâncias testadas foram realizadas através do método de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em caldo, conforme documento M-100 S26 (CLSI, 2016). As concentrações das moléculas 01 até a 06 foram testadas nas dosagens de 0,125 µg/mL até 64 µg/mL. Os resultados obtidos demonstram que as moléculas 01 e 03 apresentaram importante atividade contra as cepas de *S. aureus* testadas, tanto as amostras clínicas como a ATCC, além de apresentar atividade também para outros cocos gram positivos ATCC testados.

**Tabela 2 – Atividade Antibacteriana (cepas ATCC)**

Espécie/ Isolado	Substância					
	1	2	3	4	5	6

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>128	128	>128	ND	ND	ND
ATCC 27833						
<i>S. epidermidis</i>	>128	8	4	>64	32	>64
ATCC 35984						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>128	128	>128	>64	>64	>64
ATCC 700605						
<i>Shigella flexneri</i>	>128	64	>128	>64	>64	>64
ATCC 12022						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>128	64	>128	>64	>64	>64
ATCC 13048						
<i>S. aureus</i> ATCC 33591	8	8	16	ND	ND	ND
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 *	64	32	32	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4	16	8	ND	ND	ND
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	16	16	32	>64	>64	>64
<i>E. faecium</i> ATCC 51299	>128	>128	>128	ND	ND	ND
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>128	16	16	ND	ND	ND
<i>E. coli</i> ATCC 35218	ND	ND	ND	>64	>64	>64
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATC 13048	ND	ND	ND	>64	>64	>64

\* *S. aureus* + OXA = 0,5; ND = não determinado

**Tabela 3 – Atividade Antibacteriana (amostras clínicas *S. aureus* obtidas no HCPA)**

Amostra	Substância					
	1	2	3	4	5	6

**clínica**

451	16	>64	32	>64	>64	>64
453	32	>64	64	>64	>64	>64
455	16	>64	>64	>64	>64	>64
457	32	>64	>64	>64	>64	>64
459	16	>64	32	>64	>64	>64
461	16	>64	32	>64	>64	>64
463	16	>64	64	>64	>64	>64
465	32	>64	32	>64	>64	>64
467	16	>64	32	ND	64	>64
469	16	>64	32	>64	64	>64
471	16	64	32	ND	64	>64
473	16	>64	32	>64	>64	64
475	16	>64	64	32	64	>64
477	16	>64	32	>64	>64	>64
479	16	>64	32	>64	>64	>64
481	16	>64	32	>64	32	>64
485	16	>64	32	>64	>64	>64
487	16	ND	32	>64	>64	>64

ND = não determinado

**EXEMPLO 4. Avaliação de Atividade anti- *Trichomonas vaginalis* dos compostos 1 a 6**

[0037] As substâncias 1 a 6 foram submetidas a avaliação da atividade anti-*Trichomonas vaginalis* utilizando o isolado ATCC 30236. O ensaio foi realizado em microplaca de 96 poços contendo meio TYM suplementado com 10% de soro bovino inativado. Uma suspensão de trofozoítos na concentração de  $2,0 \times 10^5$  trofozoítos/mL foi incubada com concentrações decrescentes do composto, partindo de 50  $\mu$ M a 37 °C e 5% de atmosfera de CO<sub>2</sub> durante 24 h. Foi preparado controle negativo contendo apenas

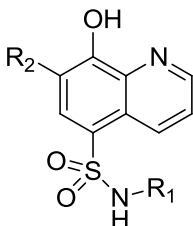
a suspensão de trofozoítos, controle do veículo utilizado para solubilização dos compostos (DMSO 0,6%) e controle positivo (100  $\mu$ M de metronidazol). Para determinar o número de trofozoítos viáveis foi realizada contagem em hemocitômetro com o corante de exclusão trypan blue (0,2%). Os resultados foram expressos em porcentagem de organismos vivos comparados com os tratados, considerando a motilidade e morfologia. O valor de IC 50 (concentração da substância que inibe 50% do crescimento dos trofozoítos) foi calculado utilizando GraphPad Prism6 software. Por meio dos testes observou-se que os compostos 2 e 4 mostrara-se mais ativos.

**Tabela 4 – Atividade Anti- *Trichomonas vaginalis***

<b>Substância</b>	<b>IC 50 (<math>\mu</math>M)</b>
<b>1</b>	30
<b>2</b>	16,88
<b>3</b>	24
<b>4</b>	19,29
<b>5</b>	31,31
<b>6</b>	42,71

## REIVINDICAÇÕES

1. Sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina, **caracterizadas** por compreenderem a seguinte fórmula estrutural (Figura 4) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e/ou hidratos:



no qual R<sub>1</sub> = *n*-propila, isopropila, 4-clorofenila, 4-metoxifenila, 4-cianofenila, 2-pirimidinila.

no qual R<sub>2</sub> = hidrogênio, cloro, fluor, bromo, iodo.

2. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina descritas na reivindicação 1 a e, ao menos, um excipiente farmacologicamente aceitável.

3. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizada** por ser apresentada nas formas líquida, semissólida ou sólida.

4. Uso de sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina, de acordo com as reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por ser utilizado na preparação de medicamentos, especialmente antifúngicos e anti- *Trichomonas vaginalis*.

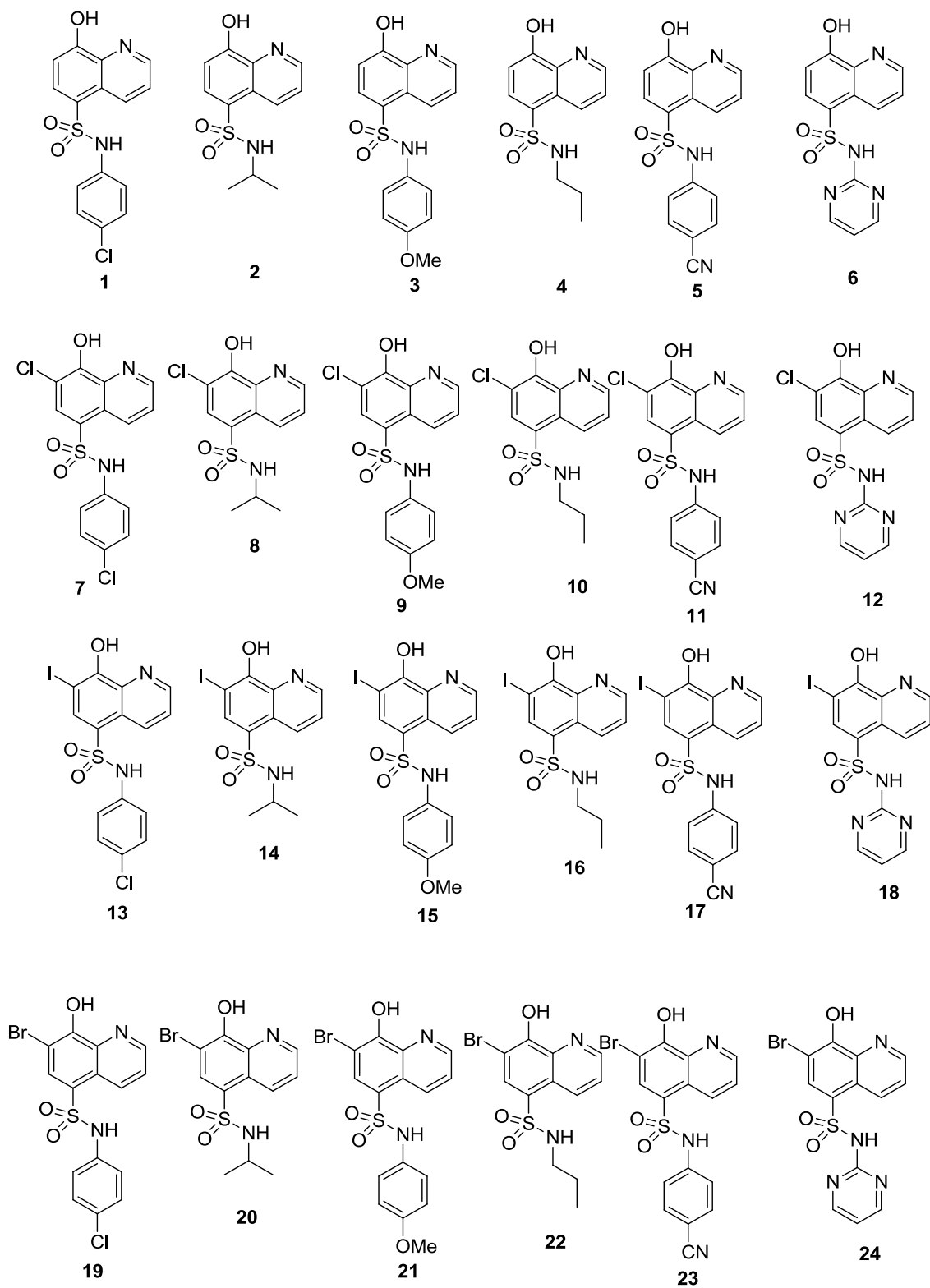
5. Processo de síntese das sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina ser **caracterizado** pelo tratamento do cloreto de sulfonila adequado (Figura 3) com a amina adequada em acetonitrila para produzir as substâncias 1-30 (Figura 1);

6. Processo de síntese das sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pela possibilidade de alteração do solvente por outros solventes próticos como metanol, etanol, álcool isopropílico, água e/ou apróticos como dimetilformamida, tetraidrofurano, dimetilsulfóxido, acetato de etila, hexanos, clorofórmio, diclorometano, dioxano e/ou alteração de bases por bases inorgânicas como hidróxidos de sódio, potássio e lítio, carbonatos de sódio, potássio e lítio, bicarbonatos de sódio, potássio e lítio, e/ou bases orgânicas como trietilamina, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), diisopropiletilamina (DIPEA).

7. Processo de síntese das sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina, de acordo com as reivindicações 5 e 6, **caracterizado** pelas etapas de síntese descritas poderem ser realizadas utilizando temperaturas variando de -100 a 200 °C.



**FIGURAS**

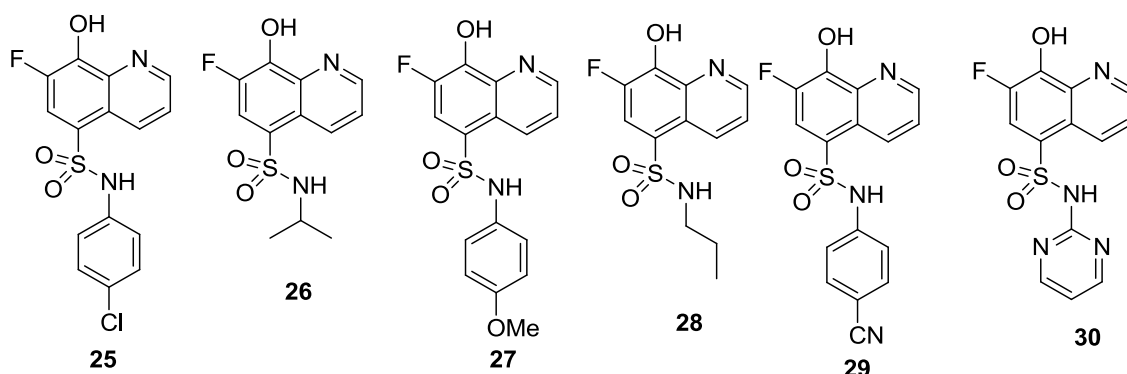


Figura 1

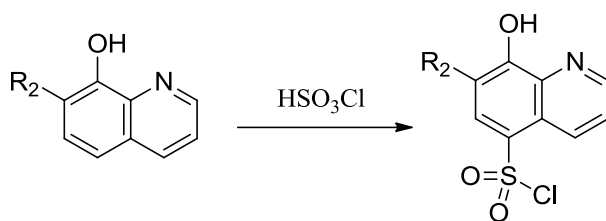


Figura 2

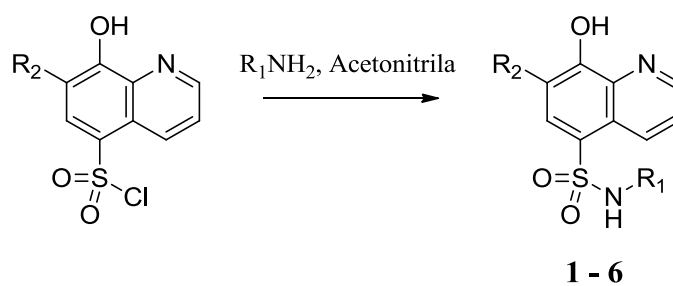


Figura 3

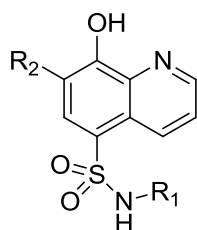


Figura 4

**RESUMO****SULFONAMIDAS DERIVADAS DE 8-HIDROXIQUINOLINA, PROCESSO DE SÍNTESE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO**

A presente invenção se refere à obtenção de moléculas sintéticas contendo sulfonamidas derivadas de 8-hidroxiquinolina inéditas, avaliação das referidas moléculas em testes *in vitro* como agentes antifúngicos, antibacterianos e anti-*Trichomonas vaginalis*, bem como composições farmacêuticas contendo as referidas moléculas. Os compostos de baixos pesos moleculares obtidos a partir do processo de síntese favorecem as propriedades farmacocinéticas das composições e a efetividade da terapia. A presente invenção situa-se no campo da química farmacêutica e medicinal, mais especificamente no que se refere à identificação de novos antimicrobianos sintéticos.