

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



VINÍCIUS BARROS RIBEIRO DA SILVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTI-
INFLAMATÓRIA DE NOVOS DERIVADOS INDÓLICOS
TIAZOLIDÍNICOS E 4-TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS**

Recife – 2012

VINÍCIUS BARROS RIBEIRO DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
INDÓLICOS TIAZOLIDÍNICOS E 4-TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal de Pernambuco, para a
obtenção do Título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas**

Orientador:

Prof. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima

Co-orientador:

Profa. Dra. Teresinha Gonçalves da Silva

Recife – 2012

da Silva, V. B. R..	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS INDÓLICOS TIAZOLIDÍNICOS E 4-TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS		Mestrado PPGCF/UFPE 2012
---------------------	--	--	--------------------------------

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Tadeu Pinheiros

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dalci José Brondanni

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Antônio Rodolfo de Faria

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof^a. Nereide Stela Santos Magalhães

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof^a. Ana Cristina Lima Leite

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: BARROS RIBEIRO DA SILVA, VINÍCIUS.

Título: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS INDÓLICOS
TIAZOLIDÍNICOS E 4-TIOXO-IMIDAZOLIDÍNICOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários ao grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na área de concentração de Síntese e Planejamento de Fármacos.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino

Instituição: Departamento de Química - UFAL

Assinatura: _____

Profa. Dr^a. Teresinha Gonçalves da Silva

Instituição: Departamento de Antibióticos - UFPE

Assinatura: _____

Prof. Dr. Cleiton Diniz Barros

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau

Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais: Manoel Ribeiro e Verônica Barros Ribeiro. Por serem meus maiores exemplos de vida. Pelo amor e dedicação que sempre me impulsionaram ao caminho que trilho. Por acreditarem em meu potencial mesmo quando dele duvidei.

À minha avó, Priscila Barros Miranda (in memoriam), pela grande amor e dedicação a mim e a nossa família

À minha orientadora, mãe científica, amiga, exemplo de vida e profissão professora Maria do Carmo Alves de Lima (Nena), por investir em mim sua confiança e seus esforços em todos esses anos.

À Deus, por guiar meu caminho mesmo nos momentos de maior dúvida e medo.

Dedico

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Alves de Lima, minha eterna gratidão pela orientação, paciência, confiança, conhecimento e oportunidade a mim oferecida neste percurso.

À Prof^a. Dr^a Suely Lins Galdino e ao Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta pela disponibilidade de desenvolver o projeto.

À Prof^a. Dr^a Keyla Emanuelle Ramos da Silva, minha amiga e futura co-orientadora, pela sua alegria, sabedoria e pela disponibilidade de desenvolver os futuros projetos.

Aos meus pais, Manoel e Verônica, ao meu irmão, Gustavo, à minha avó Priscila, pelo amor, apoio e confiança a mim proporcionados. Amo vocês!

A todos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em especial aos professores do Mestrado que contribuíram para enriquecer meu conhecimento.

A todos os amigos e colegas do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF), entre eles Cézar, Camila, Elizabeth, Felipe, Felipinho, Gustavo, Íris, Jamerson Oliveira, Keyla, Luana, Luiz Carlos, Natália Colaço, Paula, Renata, Rodolfo, Sandrinha, Sanerssonilo, Sinara, Tiago Bento, Talita, Willians Leal, por todos os momentos descontraídos e ajuda no decorrer deste percurso.

A Clarissa Nunes e Abner Dantas, por serem meus companheiros inseparáveis. Palavras são insuficientes para descrever o carinho e amizade que tenho por vocês.

RESUMO

As imidazolidinas e as tiazolidinas são moléculas que apresentam diversas atividades biológicas. Os derivados imidazolidínicos se destacam por apresentarem atividades anti-parasitárias e anti-inflamatórias. Estudos recentes realizados pelo Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF comprovaram que derivados 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (LPSF/PT-31) apresentam promissora atividade analgésica *in vivo*, através da interação com o receptor α 2-adrenérgico. As tiazolidinas são importantes devido às suas propriedades farmacológicas, tais como anti-inflamatória, antitumoral, anti-diabética e anti-parasitária. Diante disso, foram obtidos sete novos compostos 5-arilideno-3-benzil-2-tioxo-imidazolidin-2-ona e quatro novos derivados 5-arilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona. Os compostos foram obtidos em três etapas. Inicialmente foi realizada a reação de N-alquilação com cloreto de benzila substituídos que conduziu aos intermediários 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona e 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona. A imidazolidina N-alquilada sofreu uma reação de tionação com o reagente de Lawesson, formando a 3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-31). Em paralelo, realizou-se reação de condensação de Knoevenagel entre benzaldeídos substituídos e o cianoacetato de etila, fornecendo ésteres cianocinâmicos (LPSF/IP). A etapa final compreende a reação de adição de Michael, entre os ésteres cianocinâmicos e os derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos, originando os produtos finais, 5-arilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona e os 5-benzilideno-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-2-ona. Em seguida, foi realizada a avaliação anti-inflamatória dos quatro derivados tiazolidínicos através do ensaio de peritonite induzida por carragenina, utilizando como padrão indometacina. Os derivados indólicos tiazolidínicos apresentaram resultados que variaram entre 57,4% e 62,5%, tendo a indometacina como padrão uma inibição de 71%.

Palavras-chave: Imidazolidina, Indol, Indometacina, Tiazolidina.

ABSTRACT

The Imidazolidines and thiazolidines are molecules that exhibit various biological activities. Derivatives imidazolidínicos stand for activities anti-parasitic and anti-inflammatory. Previous studies carried out by the Laboratorio de Planejamento e Síntese de Fármacos - LPSF derivatives proved that 3-(2-chloro-6-fluoro-benzyl)-imidazolidine-2.4-dione (LPSF/PT-31) show promising in vivo analgesic activity being the active compound through it's interaction with the α 2-adrenergic receptor. The thiazolidines are important because of their pharmacological properties such as anti-inflammatory, antitumoral, anti-diabetic and anti-parasitic. Therefore, new compounds were obtained. Seven 5-arylidene-3-benzyl-2-thioxo-imidazolidin-2-one and four novel 5-arylidene-3-benzyl-thiazolidine-2,4-dione. The compounds were obtained in three steps. Initially the reaction was conducted for N-alkylation with benzyl chloride substituted leading to intermediate 3-benzyl-imidazolidine-2.4-dione and 3-benzyl-thiazolidine-2.4-dione. The imidazolidine N-alkylated suffered a thionation reaction with Lawesson's reagent to form 3-benzyl-4-thioxo-imidazolidin-2-one (LPSF/PTS-31). In parallel, there was a Knoevenagel condensation reaction between benzaldehydes and substituted ethyl cyanoacetate, providing the esters derivatives (LPSF / IP). The final step involves the Michael addition reaction between the derivatives and esters, yielding the final products, 5-arylidene-3-benzyl-thiazolidine-2.4-dione and 5-benzylidene-3-benzyl-4-thioxo-imidazolidin-2-one. Then, evaluation was made of the four anti-inflammatory derivatives thiazolidines by testing of carrageenan induced peritonitis, using indomethacin as the standard. The indole derivatives tiazolidínicos showed results which ranged from 57.4% to 62.5%, indomethacin showed an inhibition of 71%.

Keywords: Imidazolidines, indole, Indomethacin, Thiazolidines.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Diagrama de síntese dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos	42
Esquema 2: Mecanismo reacional de <i>N</i> -alquilação	43
Esquema 3: Mecanismo reacional de tionação	44
Esquema 4: Mecanismo reacional da condensação de Knoevenagel conduzindo aos ésteres cianocinâmicos (LPSF/IP)	45
Esquema 5: Mecanismo reacional da adição de Michael conduzindo aos derivados indólicos-tiazolidínicos e 4-tioxo-imidazolidínicos	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da imidazolidina-2,4-diona	24
Figura 2: tiazolidina-2,4-diona e seus derivados	25
Figura 3: Núcleo imidazol e histamina	26
Figura 4: Variação estrutural da imidazolidina	26
Figura 5: Formas tautoméricas da imidazolidinas-2,4-diona	27
Figura 6. Estrutura da tiazolidina.	28
Figura 7: Reatividade do anéis imidazolidínicos ou tiazolidínicos	29
Figura 8: Estrutura química das imidazolidinas substituídas	30
Figura 9: Estruturas químicas dos compostos de coordenação de platina contendo como ligantes compostos imidazolidínicos (adaptado de Carvalho, 2009)	31
Figura 10: Estrutura dos derivados tiazacridínicos	32
Figura 11: Estrutura dos derivados imidazolidínicos	33
Figura 12: Estrutura dos derivados imidazolidínicos LPSF/NN-52 e LPSF/NN-100	34
Figura 13: Estrutura química da LPSF/SF-29	35
Figura 14: Estrutura química do derivado imidazolidínico LPSF/PT-05	35
Figura 15: Estrutura dos derivados LPSF/RZS-2 e LPSF/RZS-5	36
Figura 16: Estrutura do LPSF/PT-31 e seu análogo a clonidina	37
Figura 17: Estrutura das 2-tioxo-imidazolidin-4-onas LPSF/NN-56 e LPSF/NN-52	37

Figura 18: Estrutura das tiazolidinas LPSF/TA-02 e LPSF/GQ-125	38
Figura 19: Estrutura do LPSF/GQ-16	38
Figura 20: Peritonite Induzida por Carragenina	58
Figura 21: Estrutura química da indometacina e do LPSF/SF-10	59
Figura 22: Estrutura química dos derivados indólicos-tiazolidínicos	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de PMNL (média $\pm$ desvio padrão) e percentual de inibição da inflamação pelos derivados Tiazolidínicos LPSF/TA-20; 58 LPSF/TA-21; LPSF/SF-10 e LPSF/SF-39, no teste da peritonite induzida por carragenina.

SUMÁRIO

RESUMO	IX
ABSTRACT	X
LISTA DE ESQUEMAS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABELAS	XIV
1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	20
2.1. Objetivo geral	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. ESTADO DA ARTE	22
3. Estado da Arte: Derivados Imidazolidínicos e Tiazolidínicos e suas Aplicações Biológicas	23
3.1. Introdução	23
3.2. Planejamento de Fármacos	24
3.3. Imidazolidina	24
3.4. Tiazolidina	27
3.5. Química dos Anéis Imidazolidínicos e Tiazolidínicos	27
3.6 Novos Derivados Imidazolidínicos e Tiazolidínicos e suas Aplicações Biológicas	29
3.7 Considerações Finais	38
4. PARTE EXPERIMENTAL	40

4. PARTE QUÍMICA	41
4.1. Material	41
4.1.1. Equipamentos	41
4.1.2. Reagentes e Solventes	41
4.2. Procedimento experimental dos derivados tiazacridínicos e imidazolidínicos	42
4.2.1. Mecanismos e rotas	43
4.2.2. Metodologias de síntese	46
4.2.2.1. Síntese do 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-31)	46
4.2.2.2. Obtenção dos 3-fenil-2-ciano-acrilatos de etila	47
4.2.2.3. Obtenção da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona	47
4.2.2.4. Síntese da 5-arilideno-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-2-ona	47
4.2.2.5. Obtenção das 5-(1 <i>H</i> -indol-3il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-dionas	48
4.3. Resultados e Discussão	48
5. PARTE BIOLÓGICA	55
5.1. Material, Animais e Métodos	55
5.1.1. Equipamentos	55
5.1.2. Reagentes e soluções	55
5.1.3. Compostos testados	55
5.1.4. Animais	56

5.2. Metodologia	56
5.2.1. Peritonite Induzida por Carragenina	56
5.3. Método de análise dos resultados	57
5.4. Resultados e Discussão	57
6. CONCLUSÃO	61
7. PERSPECTIVAS	64
8. REFERÊNCIAS	66



INTRODUÇÃO

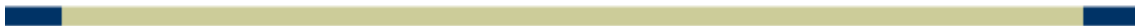
INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas e Imidazolidinas são derivados dos heterocíclicos pentagonais, contendo um grupo carbonila nas posições 2, 4 e/ou 5 que pertencem a um importante grupo de compostos. Sua utilização em síntese orgânica é de grande importância, tendo em vista as diversas atividades biológicas relacionadas a seus análogos estruturais, tais como anticancerígena, anti-inflamatória, anticonvulsivante, hipoglicemiante e antiviral, dentre outras.

A seguir, será descrito o planejamento e a síntese de novos derivados imidazolidínicos e tiazolidínicos, através das reações de N-alkilação, tionação, condensação de Knoevenagel e adição de Michael. Estas moléculas pertencem as séries 5-benzilideno-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS), possuindo os substituintes metóxi e etóxi em diferentes posições, e a série 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona, substituída na posição para do grupamento benzílico por cloro ou nitro.

A análise dos resultados obtidos na síntese dos novos derivados 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona e 5-benzilideno-4-tioxo-imidazolidin-2-ona, nos permitiu afirmar que a metodologia utilizada se apresenta como uma boa rota sintética.

Os derivados tiazolidínicos (LPSF/SF) e (LPSF/TA) foram testados em camundongos em modelos de peritonite induzida por carragenina.



OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Promover a pesquisa de novos potenciais agentes anti-inflamatórios, através do planejamento e síntese de novas moléculas derivadas dos núcleos imidazolidina-2,4-diona e tiazolidina-2,4-diona.

2.2. Específicos

Obter novos derivados imidazolidínicos-3,5-dissubstituídos, da série LPSF/PTS, e 5-(1*H*-indol-3il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona das séries LPSF/TA e LPSF/SF, por meio de reações de N-alquilação, tionação e adição de Michael, utilizando haletos de alquila e benzaldeídos.

Elucidar as estruturas químicas dos compostos sintetizados pelos métodos espectroscópicos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e infravermelho (IV)

Avaliar a atividade anti-inflamatória dos derivados tiazolidínicos-3,5-dissubstituídos, LPSF/TA e LPSF/GQ, através do modelo de peritonite induzida por carragenina.



ESTADO DA ARTE

Estado da Arte: Derivados Imidazolidínicos e Tiazolidínicos e suas Aplicações Biológicas

3.1 Introdução

A ação terapêutica de fármacos resulta de interações destes com sistemas biológicos e é dependente de fatores relacionados com sua estrutura química e, conseqüentemente, de suas propriedades físico-químicas. Estes fatores sejam eles de caráter eletrônico, hidrofóbico ou estérico, influenciam a interação do fármaco com a biofase e a sua distribuição nos compartimentos que compõem o sistema biológico. Assim, dois fármacos estruturalmente semelhantes, diferenciando-se apenas por um átomo ou posição que este ocupa na molécula, podem apresentar diferenças quanto às suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, quanto à atividade biológica, tanto do ponto de vista quantitativo como qualitativo (TAVARES, 2004).

O núcleo imidazol é um constituinte de inúmeros compostos heterocíclicos bioativos, sendo bastante interessante por suas diversas aplicações na clínica. (BARREIRO e FRAGA, 2008).

A primeira fórmula estrutural do núcleo isótero ao imidazol, a imidazolidina-2,4-diona, surgiu em 1870, proposta por Kolbe (Figura 1) (WARE, 1950).

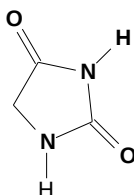


Figura 1: Estrutura da imidazolidina-2,4-diona

A tiazolidina-2,4-diona é bioisótero dos núcleos imidazolidina-2,4-diona e oxazolidina-2,4-diona. Pertencem a classe de heterocíclicos de 5 membros com grupamentos carbonílicos nas posições 2 e 4 do anel (Figura 2) (SINGH *et al.* 1981).

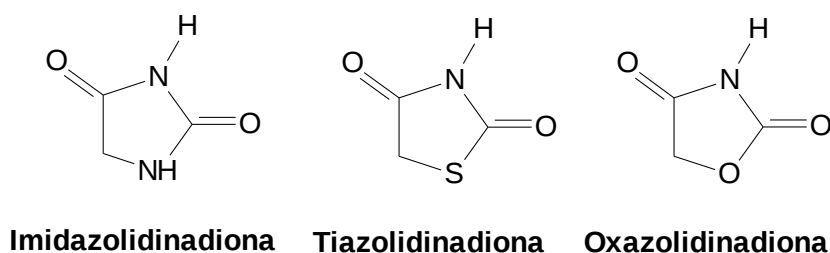


Figura 2: Tiazolidina-2,4-diona e seus derivados

3.2. Planejamento de Fármacos

As propriedades físico-químicas de compostos bioativos, reflexo de sua estrutura química, podem ser descritas quantitativamente se forem expressas por meio de parâmetros físico-químicos ou descritores estruturais adequados. Assim, com base neste conceito, foi possível desenvolver nova área do conhecimento, que se preocupa com o estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica. Estas relações são expressas por modelos matemáticos, que correlacionam descritores estruturais de séries de compostos análogos com a atividade biológica por eles desempenhada (TAVARES, 2004).

Embora a presença de um núcleo ou grupo específico não pressuponha necessariamente que a molécula terá determinada atividade biológica, visto que esta é função da molécula, os grupos químicos presentes ou introduzidos num fármaco são importantes por dois motivos:

1. Eles podem ser essenciais para a manifestação de determinada ação biológica, em razão de sua reatividade química ou da disposição espacial.
2. Eles podem modificar a intensidade de determinada ação biológica, em consequência dos efeitos característicos que exercem (KOROLKOVAS, 1974).

3.3. Imidazolidina

O núcleo imidazol (Figura 3) é um constituinte de inúmeros compostos heterocíclicos bioativos, sendo bastante interessante por suas diversas aplicações na clínica. Além disso, o núcleo imidazol está presente na estrutura química da histamina, importante mediador químico da inflamação e da secreção do ácido gástrico (BARREIRO e FRAGA, 2008).

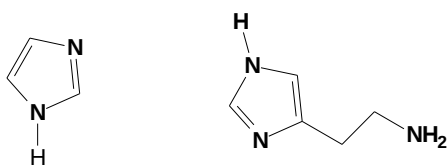
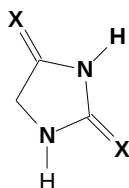


Figura 3: Núcleo imidazol e histamina

Diretamente associada à estrutura da imidazolidina-2,4-diona estão as estruturas tionadas, 2-tioxo-imidazolidina-4-ona, 4-tioxo-imidazolidina-2-ona, imidazolidina-2,4-ditiona (Figura 4), consideradas bioisósteras da primeira. Isto significa que se espera atividades biológicas similares (KLAXON, 1890; EDWARD, 1966).



$X = O \text{ ou } S$

Figura 4: Variação estrutural da imidazolidina

As imidazolidina-2,4-diona podem ser denominadas 2,4-dicetotetrahidroimidazol ou hidantoínas. Tanto as hidantoínas quanto as tiohidantoínas reagem frente a reagentes eletrófilos e nucleófilos de maneira similar (LÓPEZ, 1985).

Certas reações das imidazolidina-2,4-diona e seus derivados podem ser explicadas pela existência de formas tautoméricas destas moléculas. Ware, em 1950, sugeriu sete diferentes formas de tautomerismo, cetoenólicos e amido-indólicos (Figura 5).

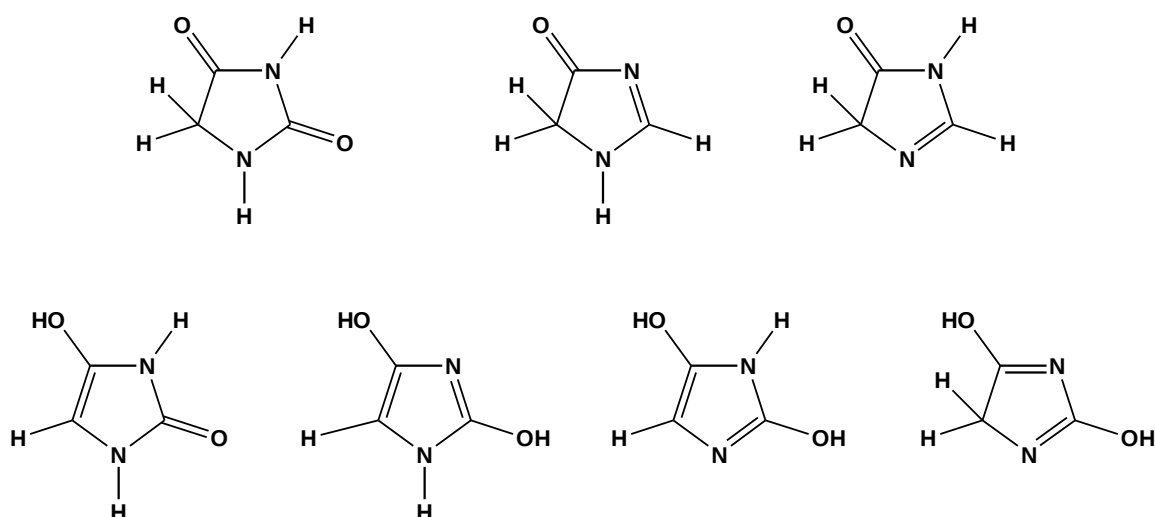


Figura 5: Formas tautoméricas da imidazolidinas-2,4-diona

As aplicações biológicas de derivados contendo o núcleo imidazol são inúmeras, podendo ser usados como: a) agentes antitumorais; atuando como agentes intercaladores de DNA (BARALDI et al, 2003, KUMAR e LOWN, 2005, BELLINA et al, 2006, LI et al, 2007, CONGIU et al, 2008, KOSTAKIS et al 2008); b) inibidor enzimático tais como da β -lactamase (VENKATESAN et al, 2004 e VENKATESAN et al., 2008); 20-HETE (ácido 20-hidroxi-5,8,11,14-eicosatetraenóico) (NAKAMURA et al., 2004), sintase; carboxipeptidase A, no controle de células tumorais em câncer de pulmão (HAN e KIM, 2001), e/ou inibidor da heme oxigenase (ROMAN t al., 2007); c) no tratamento de doenças do sistema cardiovascular como anti-coagulantes (NANTERMET et al., 2004), inibidor do NO (óxido nítrico) (SORRENTI et al., 2006), ou ainda como modulador da atividade dos canais de cálcio/potássio (POWER, et al. 2006); d) como agentes anti-inflamatórios; inibindo a MAP kinase p38 (MCLAY et al., 2001 e ADAMS et al., 2001), a 5-LOX (MANO et al., 2003), os receptores vanilóides TRPV1 (GORE et al. 2007) e as isoformas da enzima COX (SONDHI et al., 2005 e NAVIDPONE et al., 2007); e) como agentes anti-infecciosos; antibacterianos (KHABNADIDEH et al., 2003, TANITAME et al., 2004, BHANDARI et al., 2009), antifúngicos (SAHA et al., 2000 e EMAMI et al., 2008), antivirais (ZHANG et al., 2002 e UJJINAMATADA et al., 2007), antituberculose

(GUPTA et al., 2004, e ZAMPIERI et al., 2008), leishmanicidas (FOROUMADI et al., 2005 e FERREIRA et al., 2007), tripanossomicidas (MOURA et al., 2004), antimaláricos (KAWANISHI et al., 2004 e VLAHAKIS et al. 2006); f) no tratamento das desordens metabólicas; como agentes antidiabéticos (MAYER e TABERNER, 2002, WANG et al., 2005 e CRANE et al., 2006) e antiobesidade (PLUMMER et al., 2005); g) nas desordens neudegenerativas do SNC (ABRAHAM et al., 2000, VOLKE et al., 2003, GERONIKAKI et al., 2004); h) ações diversas como branqueamento da pele (NA et al., 2007), agente antienvelhecimento (BABIZHAYEV, 2006), como antagonista dos receptores H_3 (GRABMANN et al., 2003, MOR et al., 2004).

3.4. Tiazolidina

As tiazolidinas (Figura 6) são compostos heterocíclicos pentagonais contendo em sua estrutura um átomo de enxofre e um de nitrogênio.

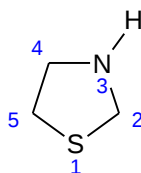


Figura 6. Estrutura da tiazolidina.

Tiazolidinonas são derivados tiazolidínicos contendo um grupo carbonila nas posições 2, 4 e/ou 5 que pertencem a um importante grupo de compostos heterocíclicos. Sua utilização em síntese orgânica é de grande importância, tendo em vista as diversas atividades biológicas relacionadas a seus análogos estruturais, tais como anticâncer(PITTA et. al., 2012), anti-inflamatória (BARROS et. al., 2010), anticonvulsivante (EL-FEKY e EL-SAMII, 1990), hipoglicemiante (KUMAR et al, 2011) e antiviral (LIU et al, 2011), dentre outras

3.5. Química dos Anéis Imidazolidínicos e Tiazolidínicos

Com relação à reatividade do anel tanto imidazolidínico quanto tiazolidínico destacam-se os processos químiosseletivos que ocorrem na posição 4 (carbonila) em reações de tionação via reagente de Lawesson. Na

posição 3 (nitrogênio) em reações de *N*-alquilação e reação de Mannich; e na posição 5 (carbono metilênico) em reações de condensação com aldeídos, cetonas ou sais de diazônio (Figura 7) (LIESEN, 2008).

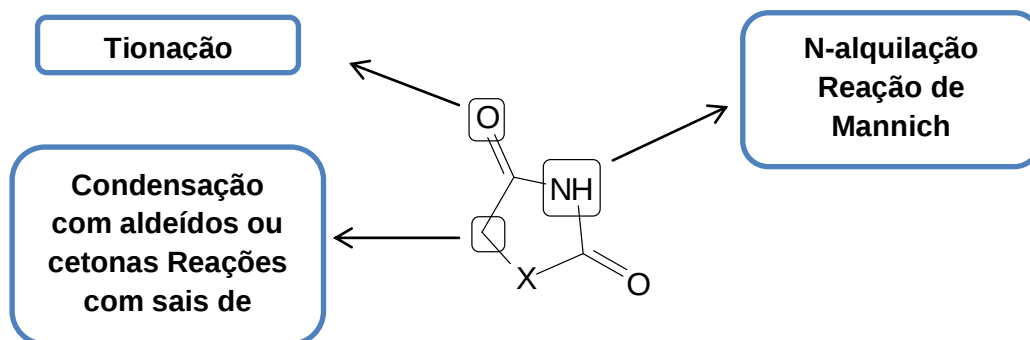


Figura 7: Reatividade do anéis imidazolidínicos ou tiazolidínicos

Tanto as imidazolidinas quanto as tiazolidinas são ácidos fracos, onde o principal fato envolvido nesta acidez é devido ao grupo NH na posição 3, que é influenciado pelos dois grupos carbonílicos adjacentes (retiradores de elétrons). Assim, quando o átomo de hidrogênio da posição N-3 não está substituído o tautômero II é mais estável que o tautômero III (Figura 5), estando este em maior quantidade (SHIPPER, 1957).

SHIPPER e DAY, em 1957, também constataram que os átomos de hidrogênio da posição 5 do núcleo possuem, também, um grau acidez, devido à presença do grupo carbonílico vizinho. Isto pode ser demonstrado pela formação de derivados 5-benzilidênicos, pela racemização do núcleo opticamente ativos em soluções alcalinas, e pelo fato que as oxidações da posição 5 se produzem em meio básico. Contudo, constatou-se que a constante de dissociação praticamente não se modifica quando os dois hidrogênios da posição são substituídos, como na maioria das condensações, nos permitindo concluir que estes hidrogênios contribuem pouco para a acidez da molécula.

PICKETT e MCLEAN, em 1939, constataram que as imidazolidinas e as 5-benzil-imidazolidiana-2,4-dionas possuem as constantes de dissociação

praticamente iguais. Eles observaram que se um grupo metil for introduzido na posição N-3 da 5-benzil-hidantoína, ocorre um aumento imediato do pH da solução quando algumas gotas de base são adicionadas, demonstrando que não existem evidências da dissociação do hidrogênio N-1. Em outro experimento observaram que as 3-metil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas possuem uma pequena, porém considerável, constante de dissociação, ao contrário da 3-metil-benzil-hidantoínas. Esta evidência química demonstra que o hidrogênio N-1 possui uma tendência de formar sais (Figura 8).

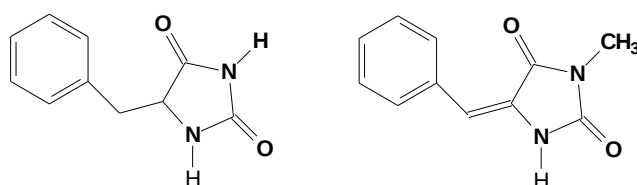


Figura 8: Estrutura química das imidazolidinas substituídas

Com base nestas observações os Grupos de Pesquisa em Inovação Terapêutica - GPIT/UFPE e Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF/UFPE realizaram a síntese de vários derivados imidazolidínicos e tiazolidínicos.

3.6 Novos Derivados Imidazolidínicos e Tiazolidínicos e suas Aplicações Biológicas

Tanto as imidazolidinas como as tiazolidinas podem ser utilizados como ligantes para a formação de compostos de coordenação. Compostos de coordenação de platina contendo como ligantes compostos imidazolidínicos derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona (Série LPSF/CX): Complexo LPSF/CX-33: [5-(2-bromo-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona) *cis*-etileno-diamino-dicloro de platina II]; Complexo LPSF/CX-40: [5-(4-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona) *cis*-etileno-diamino-dicloro de platina II]; Complexo LPSF/CX-42: 5-(4-metil-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona) *cis*-etileno-diamino-dicloro de platina II]; Complexo LPSF/CX-47: [5-(2-cloro-benzilideno)-

2-tioxo-imidazolidin-4-ona) *cis*-etileno-diamino-dicloro de platina II], e LPSF/CX-25 [5-(4-metóxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona) *cis*-diamino-dicloro de platina II]; representado na figura 9 (CARVALHO, 2009).

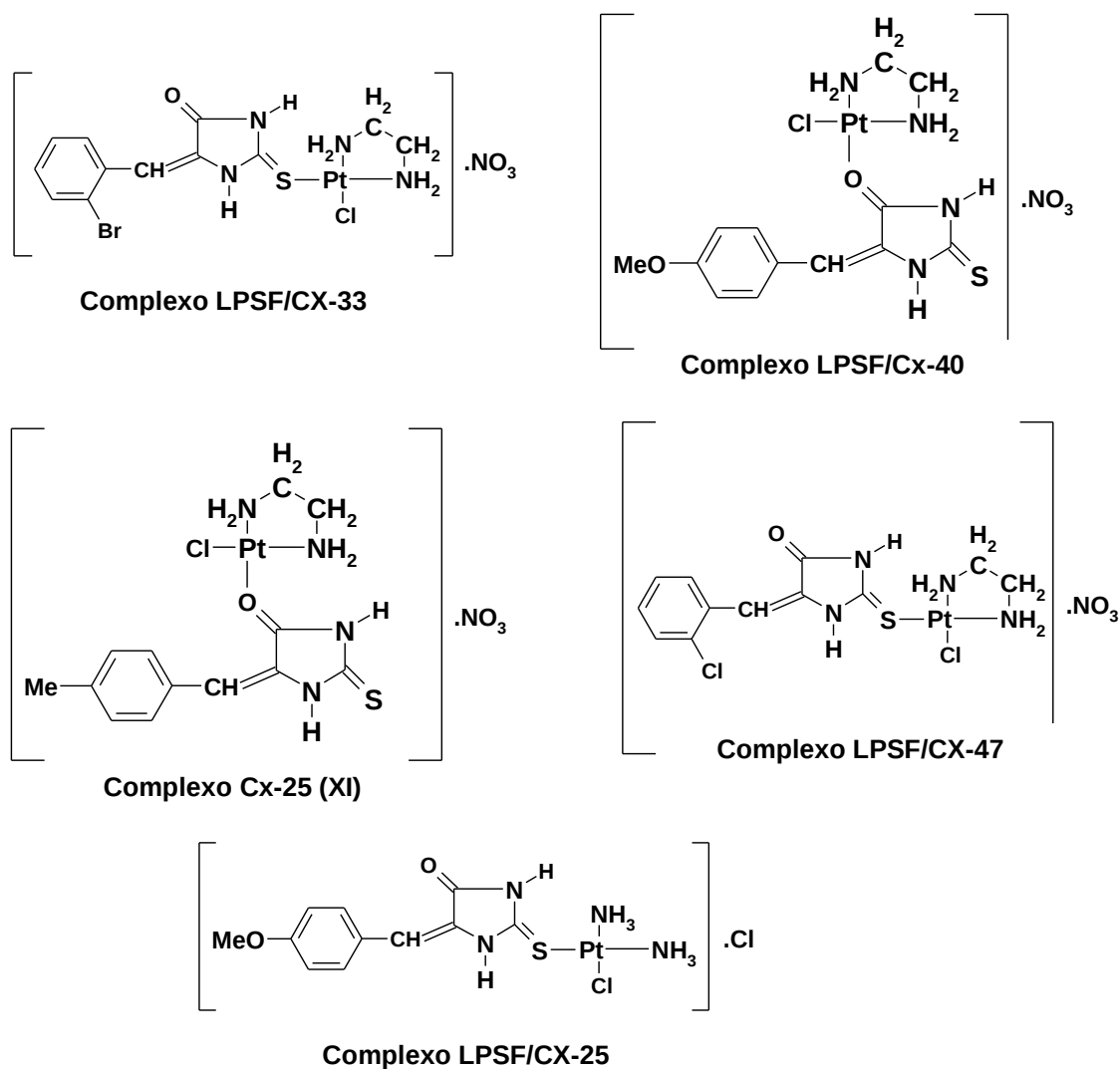


Figura 9: Estruturas químicas dos compostos de coordenação de platina contendo como ligantes compostos imidazolidínicos (adaptado de Carvalho, 2009)

As linhagens de células utilizadas nos testes de citotoxicidade foram HL-60 (leucemia), MDAMB-435 (melanoma – humano), HCT-8 (cólon – humano) e SF-295 (glioblastoma – humano). Como resultado foi evidenciado que os compostos de coordenação não apresentaram efeitos citotóxicos significativos, e teste utilizando a terapia combinada estão em andamento.

Rocha Pitta et. al., em 2012, sintetizaram uma nova série de derivados tiazacridínicos (Figura 10). Estes compostos apresentaram anticâncer, sendo esta atribuída à presença de dois anéis aromáticos (sistema π), planaridade (capacidade intercalante) e a presença de três aceptores de ligação de hidrogênio, dois dos quais são átomos de oxigênio.

A atividade antiproliferativa dos derivados tiazacridínicos foi comprovada através do ensaio de MTT em linhagens celulares SF-295 (sistema nervoso central), HCT-8 (carcinoma de cólon) e MDA-MB-435 (melanoma). Doxorubicina, como padrão. Observou-se que 3-acridin-9-ilmetil-5-acridin-9-ilmetileno-thiazolidina-2,4-diona (LPSF/AA-2) apresentou uma significativa atividade anticâncer contra as três linhagens celulares testadas. Além disto, o composto 3-acridin-9-ilmetil-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/AA-3), tendo o grupamento metóxi, doador de elétrons, como substituinte do benzilideno, e o 3-acridin-9-ilmetil-5-(4-bromo-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/AA-6) com o bromo, retirador de elétrons, substituindo a posição para do benzilideno também exibiram forte inibição nas mesmas linhagens celulares (ROCHA PITTA et al., 2012).

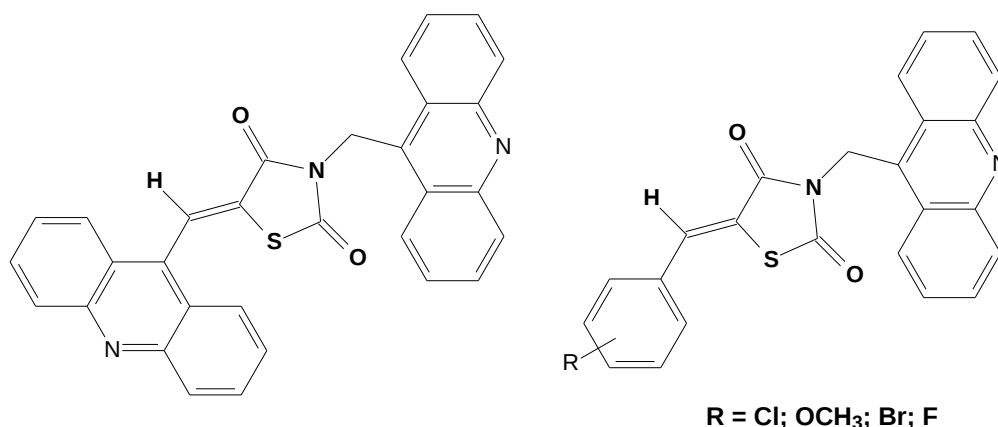


Figura 10: Estrutura dos derivados tiazacridínicos

França Luis (2008) sintetizou novos derivados imidazacridínicos (LPSF/AC) e benzilideno-imidazolidínicos (LPSF/NN) e avaliaram a atividade antiparasitária através de MTT, IC₅₀ e citotoxicidade, para viabilidade do uso, usando como padrão o benzinidazol (Figura 11).

Após estudos concluiu-se que as imidazolidinas que apresentam o núcleo acridínico possuem uma maior ação anti-parasitária com potencial atividade contra *T. cruzi*. Além disso, a presença do substituinte nitro no grupamento benzílico, em alguns casos, pode ter contribuído para a melhor resposta biológica.

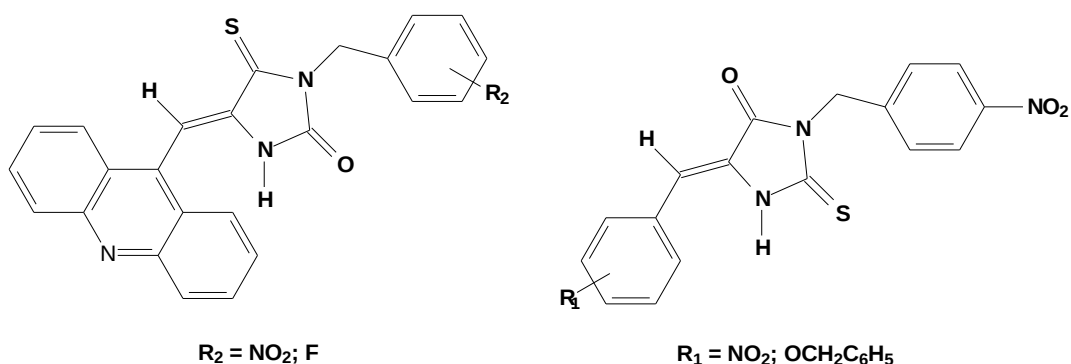


Figura 11: Estrutura dos derivados imidazolidínicos

Em 2012 Gomes et. al. realizaram estudos de relação estrutura química/atividade biológica em derivados da imidazolidina-2,4-diona N-alquilados na posição 3 e condensados na posição 5) a 3-(4-bromo-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-52) e a 3-(4-nitro-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-100), em relação às modificações morfológicas nas formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*, observadas através de microscopia eletrônica (Figura 12).

Os estudos revelaram que concentrações de $13 \mu\text{g mL}^{-1}$ por 24h produziram danos severos ao complexo mitocondrial do parasita, como colapso, fragmentação e desorganização. Também foram realizados testes para avaliar o tipo de morte celular induzida pelos derivados da imidazolidina-2,4-diona entre apoptose, apoptose tardia ou necrose, sendo utilizado $1 \mu\text{g mL}^{-1}$, concentração não tóxica dos derivados conhecida através do teste de citotoxicidade, em comparação com mesmas concentrações de padrão benzinidazol e nifurtimox. Após 24h foi observado que o número de células em apoptose é superior ao de células em necrose, e que o derivado 3-(4-nitro-

benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-100) produziu resultados superiores ao do padrão e o 3-(4-bromo-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-52). Os derivados 3-(4-bromo-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-52) e 3-(4-nitro-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-100) mostraram relevante atividade biológica frente às formas tripomastigotas sem causar maiores danos aos esplenócitos, sendo estes futuros candidatos a drogas anti-*T. cruzi* (GOMES et al., 2012).

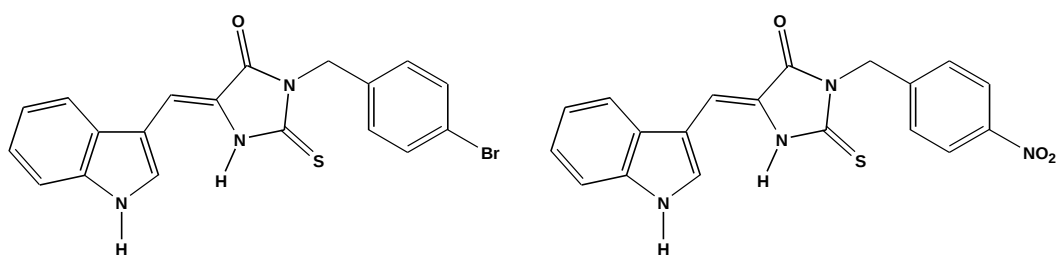


Figura 12: Estrutura dos derivados imidazolidínicos LPSF/NN-52 e LPSF/NN-100

Barbosa (2010) analisou o efeito de 5-(3,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-29) em *T. cruzi*. Este composto foi escolhido entre vários outros inicialmente testados, para analisar o seu efeito sobre o crescimento e organização estrutural das formas amastigotas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi*. Microscopias citometria de fluxo, a fluorescência de digitalização e transmissão eletrônica foi utilizada para esta análise em profundidade. Os resultados mostraram que este composto inibe, em baixas concentrações micromolar, o crescimento do epimastigota proliferativos e formas amastigotas e induz a lise da forma tripomastigota infecciosa. Morte do parasita é devida a alterações significativas na membrana do plasma e as mitocôndrias, com a aparência de autofagossomas (Figura 13).

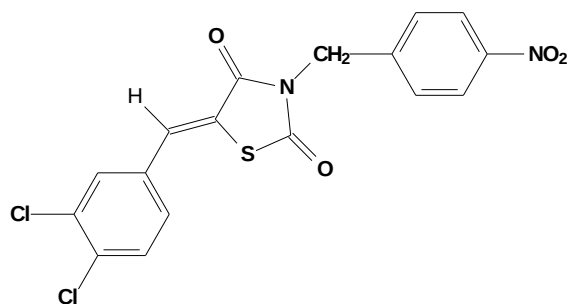


Figura 13: Estrutura química da LPSF/SF-29

Os efeitos esquistossomicidas dos derivados da imidazolidina foram primeiramente descritos em 1954 por Luttermoser e Bond que descreveram a atividade da 5,5-difenilhidantoína e 5-(4-cloro-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (Werbel, 1977). A atividade dos derivados da imidazolidina-2,4-diona na esquistossomose foi testada por Apolinário da Silva et al em 2012 frente à vermes adultos *Schistosoma mansoni*. O derivado 3-benzil-5-(4-cloro-arilazo)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PT-05) foi administrado em três diferentes formulações; solução em tween 80/solução salina 9%, emulsão óleo/água (70:30) e dispersão sólida em PEG, e as doses foram preparadas a partir da análise dos dados do IC₅₀ (Figura 14).

O melhor resultado foi observado com dispersão sólida em PEG. A avaliação da atividade *in vitro* do LPSF/PT-05 frente aos vermes foi de 100 % de mortalidade em 24h, sendo que em fêmeas o mesmo resultado observado após 72h.

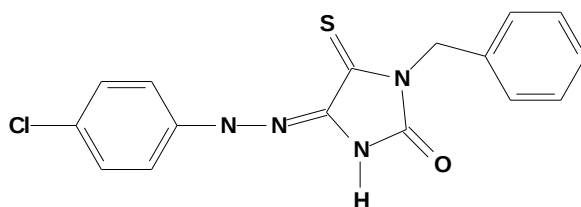


Figura 14: Estrutura química do derivado imidazolidínico LPSF/PT-05

Em 2010 Neves et. al. testaram a eficácia e segurança através da, citotoxicidade, determinação da IC₅₀ e viabilidade celular frente a vermes

adultos de *Schistosoma mansoni* das 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona LPSF/RZS-2 e 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxo-imidazolin-2-ona LPSF/RZS-5 nas concentrações 32, 50, 100 e 200 μM (Figura 15). Observaram que estes derivados produziram anormalidades motoras no parasita, inibindo o emparelhamento, a oviposição e conduzindo a mortalidade em 24h nas maiores concentrações. Os resultados obtidos com os derivados LPSF/RZS-2 e LPSF/RZS-5 sugerem que a biofuncionalidade dos compostos é devido à presença do grupamento nitro, que age como grupo parasitóforo. Outra importante contribuição para a atividade esquistossomicida são os halogênios, cloro e flúor, que possuem um efeito máximo na posição para do anel aromático. Estudos futuros são importantes para uma melhor compreensão do mecanismo de ação destes derivados

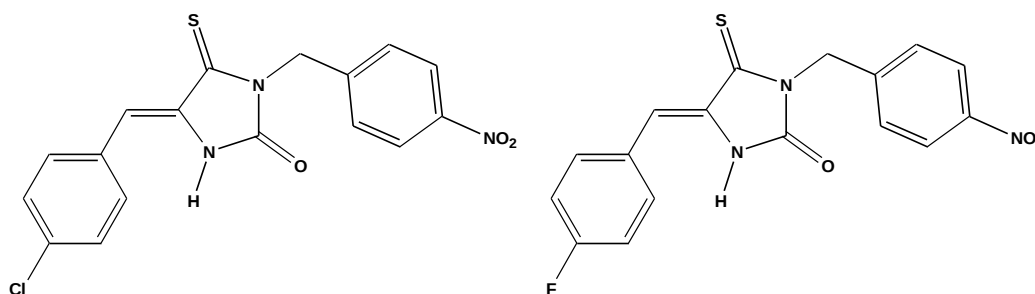


Figura 15: Estrutura dos derivados LPSF/RZS-2 e LPSF/RZS-5

Ainda em 2010 Pitta et. al.. patentearam uma série de compostos químicos análogos da clonidina, a 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona substituídos na posição 2 e/ou 6 do anel benzílico por halogênios, como na molécula 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona LPSF/PT-31, e seu uso terapêutico como analgésico, sedativo e adjuvante de outros analgésicos (Figura 16). A interação entre o LPSF/PT-31 e os receptores α_2 -adrenérgicos foi comprovada em estudos pela reversão completa do efeito analgésico quando associado à ioimbina, antagonista específico destes receptores. Sudo et. al. (2010) demonstraram a ação antinociceptiva e a maior afinidade do LPSF/PT-31 pelo receptor α_{2A} -adrenérgicos que clonidina. Este efeito pode ser explicado pela

análise *in silico*, onde a ligação de hidrogênio formada entre o LPSF/PT-31 e o resíduo de ILE-190 aumenta a afinidade.

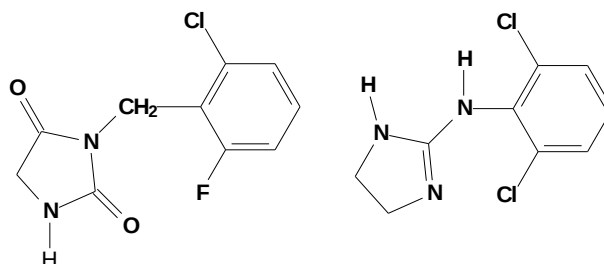


Figura 16: Estrutura do LPSF/PT-31 e seu análogo a clonidina

Em 2011 Silva Guerra et. al. avaliaram a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de moléculas híbridas ao indol: 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-56) e 3-(4-bromo-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-52). Obtiveram para a dose de 10 mg uma inibição 52,1 % e 3 mg uma inibição de 63,1 % para os derivados LPSF/NN-52 e LPSF/NN-56, respectivamente. O resultado foi estatisticamente similar ao diclofenaco, droga padrão (Figura 17). Os resultados dos experimentos levam a conclusão que a ação dos compostos não está relacionada com a ação no sistema nervoso central, mas com a habilidade de reduzir os níveis de TNF- α e IL-1.

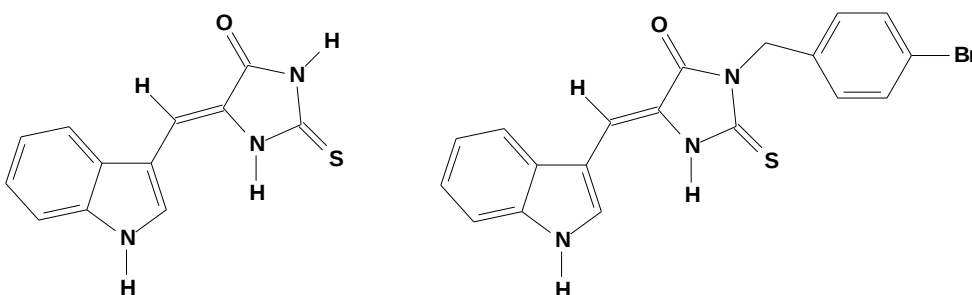


Figura 17: Estrutura das 2-tioxo-imidazolidin-4-onas LPSF/NN-56 e LPSF/NN-52

As 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-dionas foram testados quanto à atividade anti-inflamatória “air-pouch” com a finalidade de avaliar capacidade de inibir a migração de leucócitos da circulação do sangue. O derivado 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-125) apresentou uma inibição de 73,3 %, que foi ligeiramente mais elevada do que a rosiglitazone (72 %). Observou-se a contribuição do átomo de bromo na resposta biológica, quando comparada a uma inibição de 63,9 % para o derivado que no derivado 3-(3-cloro-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/TA-02), que contém um átomo de cloro na posição 3 do anel benzílico (Figura 18) (BARROS et al., 2010).

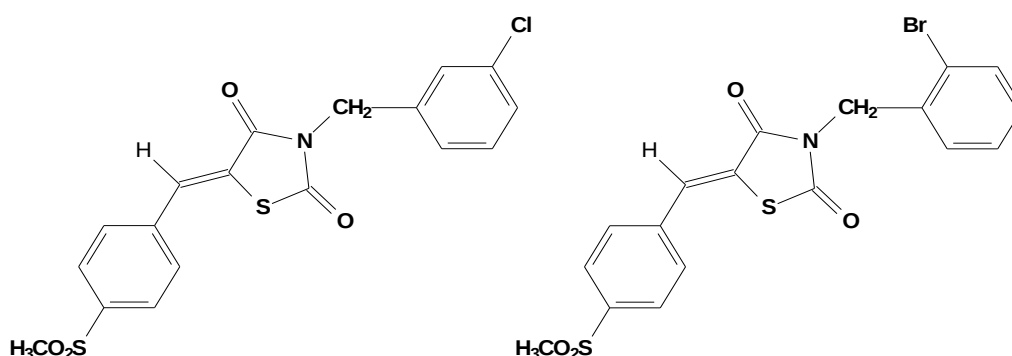


Figura 18: Estrutura das tiazolidinas LPSF/TA-02 e LPSF/GQ-125

Amato et al., em 2012, sintetizaram e avaliaram a atividade hipoglicemiante da molécula 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(4-metilbenzil)-tiiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-16), que não apresenta efeitos adversos oriundos das tiazolidinas, como ganho de peso e edema. Seu efeito farmacológico é devido à estabilização da estrutura β -pregueada do PPAR γ , inibindo a fosforilação da SER-273 pela quinase Cdk5 (Figura 19).

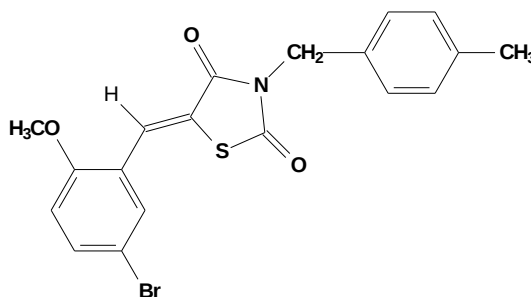


Figura 19: Estrutura do LPSF/GQ-16

Baseado nos trabalhos acima descritos desenvolvemos um plano de trabalho envolvendo os dois núcleos imidazolidínico e tiazolidínico, substituídos pelos grupamentos indolíco, metóxi e halogênios. Também propomos a avaliação biológica de alguns dos derivados obtidos.

3.7 Considerações Finais

Tanto as imidazolidinas quanto as tiazolidinas são promissores núcleos no planejamento e síntese de fármacos, possuindo atividades biológicas diversas, atuando como agentes anti-inflamatórios, agindo no PPAR γ , antinociceptivos, através da ação nos receptores α_2 adrenérgicos, anti-parazitários (esquistossomicidas, anti- T. cruzi), anti-tumoral, entre outros.

Sendo estes núcleos com uma grande versatilidade biológica, a síntese de novos derivados imidazolidínicos e tiazolidínicos representa uma importante alternativa na terapêutica de variadas patologias.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE QUÍMICA

4.1. Material

4.1.1. Equipamentos

Para a elucidação estrutural dos compostos sintetizados utilizamos, na espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV), espectrofotômetro FTIR Bruker, modelo IFS66, em pastilhas de KBr de 1 % e 2 %, com bandas de absorção expressas em cm^{-1} . Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN^1H) foram realizados em espectrofotômetro Varian, modelo Unity plus-300 e Varian. Os pontos de fusão (PF) foram determinados em aparelho Quimis, modelo Q.340D.

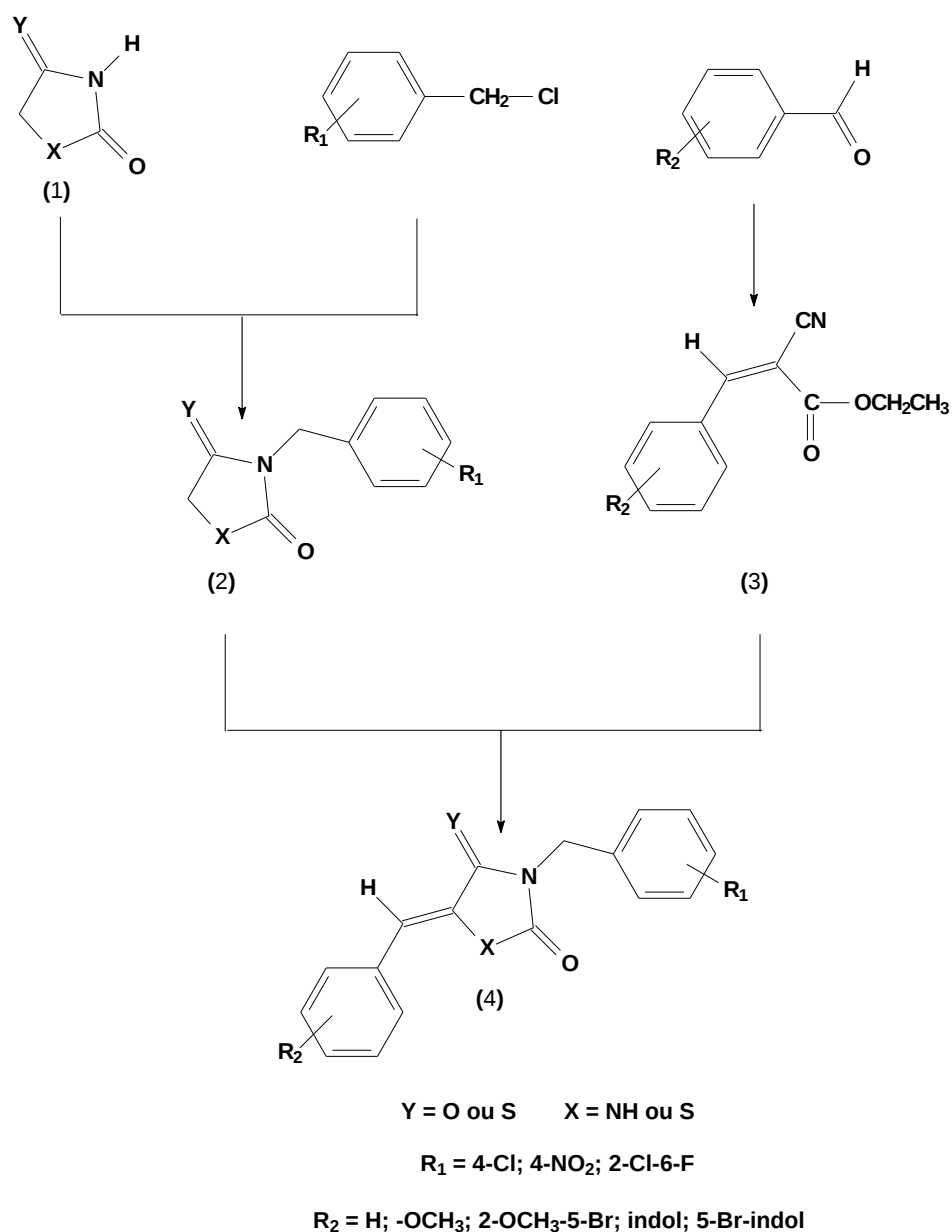
A cromatografia em camada delgada foi realizada em placas de sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, de 0,25 mm de espessura, reveladas em luz ultravioleta (254 ou 366 nm) ou através de vapores de iodo. Na cromatografia em coluna sob pressão, a sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh) foi utilizada como adsorvente.

4.1.2. Reagentes e Solventes

Os seguintes reagentes e solventes foram utilizados para obtenção dos compostos: aldeídos aromáticos substituídos (3-indolcarboxaldeído, 5-bromo-indolcarboxaldeído, benzaldeído, 5-bromo-2-metóxi-benzaldeído, 2,4,6-trimetóxi-benzaldeído, 4-etóxi-benzaldeído, 3-metóxi-benzaldeído, 2,4-dimetóxi-benzaldeído), haletos de benzila substituídos (cloreto de 4-nitro-benzil, cloreto de 4-cloro-benzil, cloreto de 2-cloro-6-flúor-benzil), trietilamina, morfolina Reagente de Lawesson, 1,4-dioxano, benzeno, cianoacetato de etila, etanol absoluto, metanol, hidróxido de sódio, acetato de etila. Estes reagentes e solventes utilizados na síntese dos compostos ou para suas análises pertencem às marcas Sigma-Aldrich, Acros, Merck, Vetec ou Quimis e foram utilizados sem purificação.

4.2. Procedimento experimental dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos

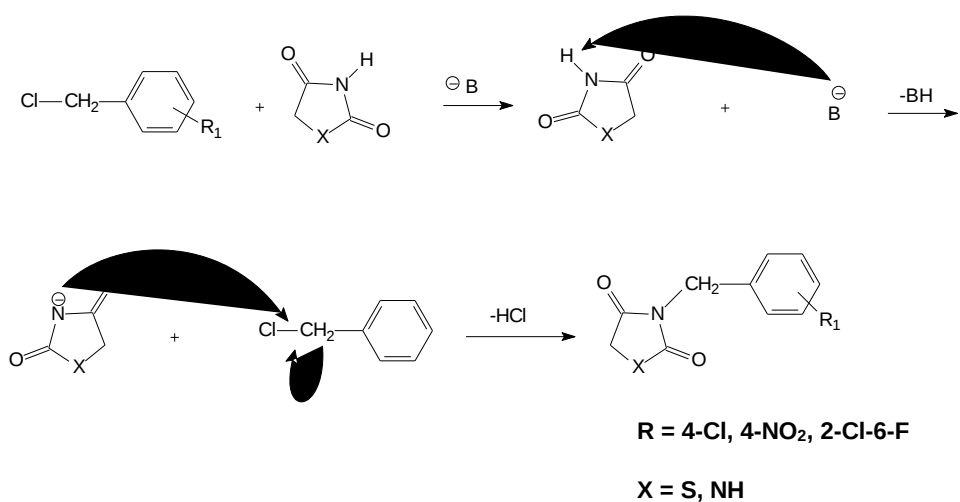
As sínteses dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos foram realizadas de acordo com a via plena convergentes, onde se realizou separadamente a obtenção de todos os intermediários, e paralelamente foram obtidos e os ésteres de Cope, que permitiram a síntese dos novos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos substituídos nas posições 2 e 3 (Esquema 1).



Esquema 1: Diagrama de síntese dos derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos

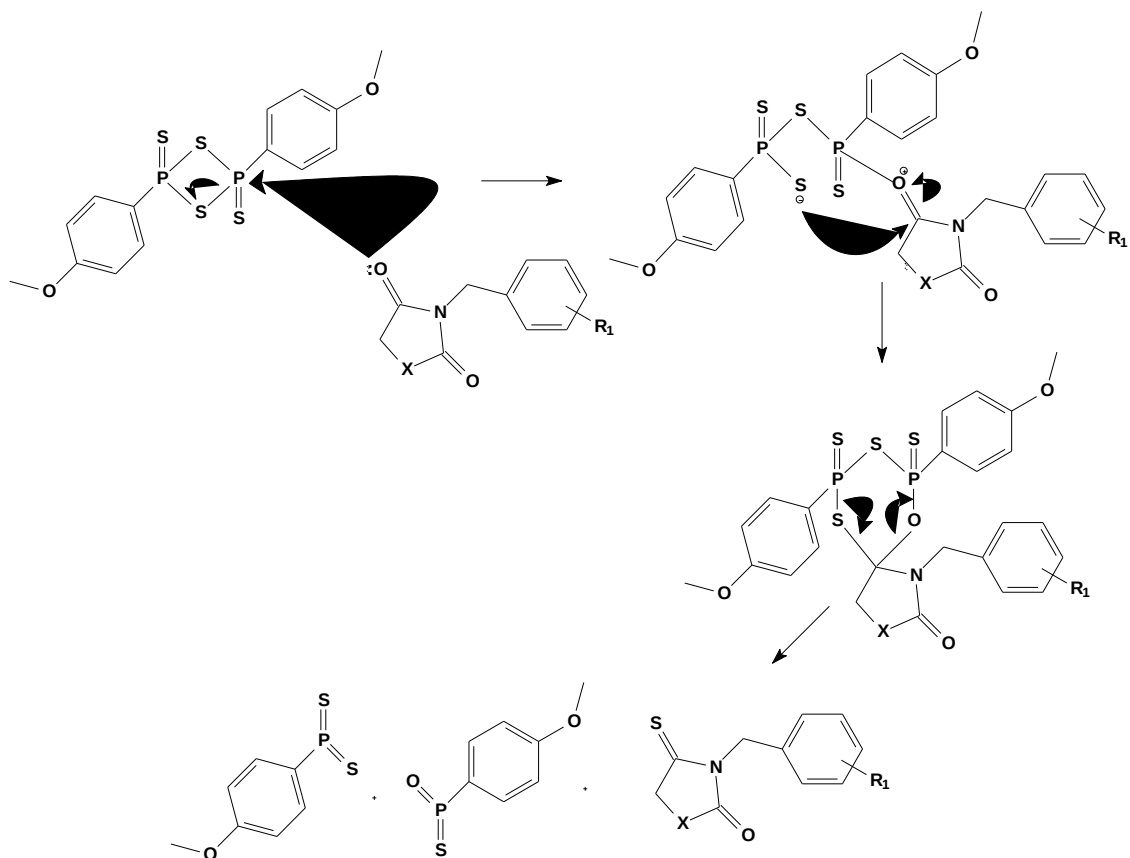
4.2.1. Mecanismos e rotas

A rota sintética inicia-se com a síntese dos derivados 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona ou 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona. A reação de *N*-alquilação ocorre através de uma substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2), onde ocorre a retirada do átomo de hidrogênio em posição 3 do heterociclo, que se apresenta suficientemente ácido para ser suprimido por ação do hidróxido de sódio, e conduz a formação de um sal que é em seguida tratado com o cloreto de benzil substituído (Esquema 2).



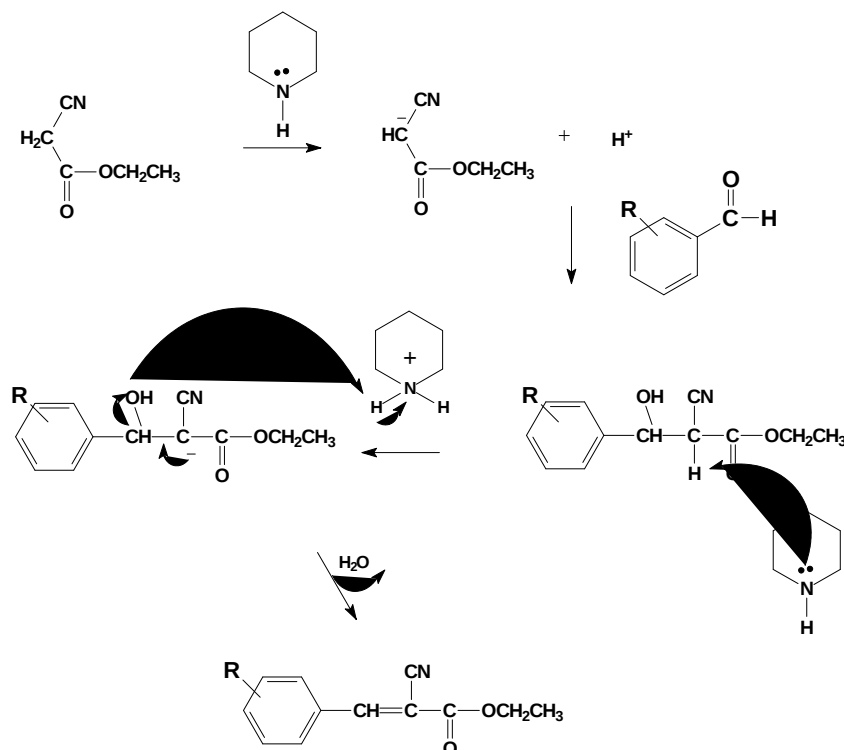
Esquema 2: Mecanismo reacional de *N*-alquilação

A última etapa, a reação de tionação, ocorre devido ao ataque nucleofílico do oxigênio da carbonila da posição quatro da imizadolidina-2,4-diona ao fósforo parcialmente positivo do reagente de Lawesson que, após uma reação concertada, ocorre a entrada de um átomo de enxofre na posição 4 do anel e saída do oxigênio (Esquema 3).



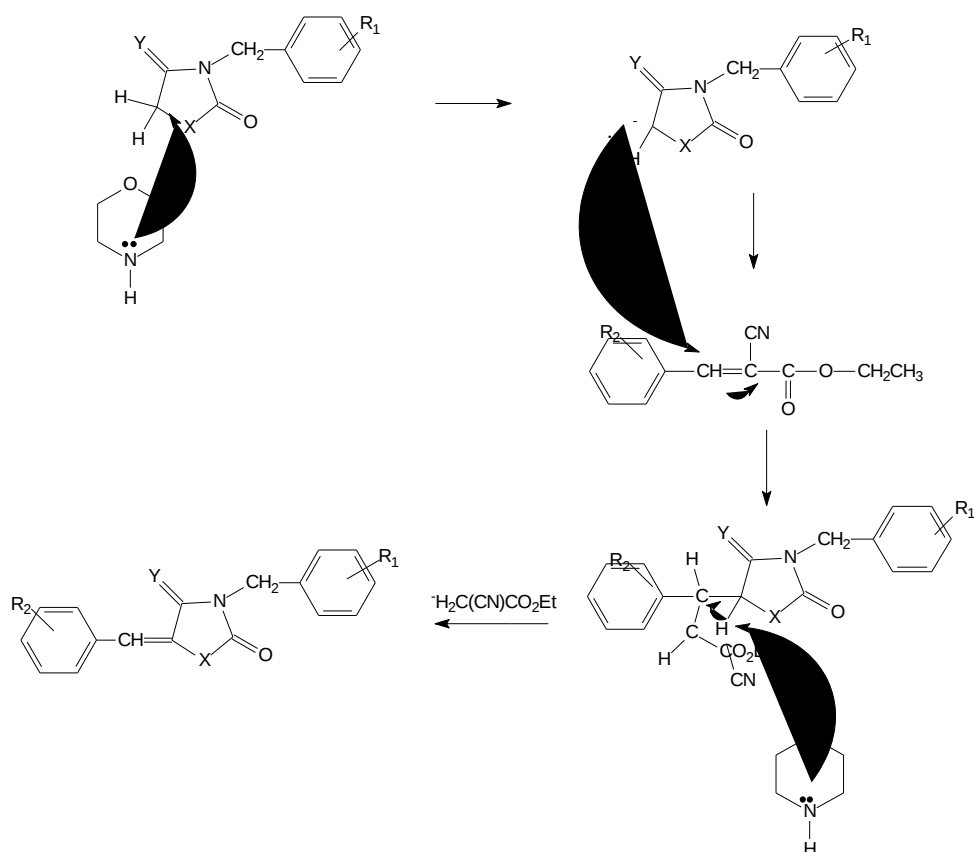
Esquema 3: Mecanismo reacional de tionação

Em paralelo foi realizado a síntese dos ésteres cianocinâmicos (LPSF/IP), que se processou a partir da condensação de Knoevenagel com 5-aldeídos substituídos e cianoacetato de etila, em benzeno e na presença de trietilamina (Esquema 4).



Esquema 4: Mecanismo reacional da condensação de Knoevenagel conduzindo aos ésteres cianocinâmicos (LPSF/IP)

O mecanismo reacional de formação dos ésteres cianocinâmicos (Esquema 5) inicia-se pela retirada do hidrogênio metilênico do cianoacetato de etila através da morfolina. A seguir, o carbânio formado, estabilizado através do equilíbrio ataca o carbono α -carbonila que tem sobre si uma carga parcial positiva resultante do efeito indutivo provocado pelo átomo de oxigênio formando o éster ciano-acrilato.



Esquema 5: Mecanismo reacional da adição de Michael conduzindo aos derivados indólicos-tiazolidínicos e 4-tioxo-imidazolidínicos

4.2.2. Metodologias de síntese

4.2.2.1. Síntese do 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-31)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados quantidades equimolares de imidazolidina-2,4-diona, cloreto de 2-cloro-6-flúor-benzil e o hidróxido de sódio, em presença de metanol. A mistura reacional foi aquecida a 60° C e deixada sob refluxo por 15h, levando a formação da 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-imidazolidina-2,4-diona (LPSF/PT-31).

O LPSF/PT-31 após purificação e secagem foi tionado. Em um balão de 2 bocas de fundo redondo foram adicionados quantidades equimolares de LPSF/PT-31 e o reagente de Lawesson, em 1,4-dioxano anidro como solvente. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 60° C durante 24h. A

solução foi levada ao rotaevaporador para diminuir a quantidade de solvente. Então, foi deixada 24h na geladeira. Ao retirar da geladeira, o produto foi lavado em *n*-hexano e filtrado, para separar as impurezas apolares do produto. O filtrado foi recristalizado em etanol e deixado precipitar. O precipitado foi filtrado, obtendo-se assim o intermediário LPSF/PTS-31.

4.2.2.2. Obtenção dos 3-fenil-2-ciano-acrilatos de etila

Em um balão de fundo redondo colocam-se o aldeído aromático substituído e o cianacetato de etila, em presença de trietilamina como catalisador e tolueno como solvente. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de 110 °C, durante 4 horas. O produto foi mantido na geladeira por 12 horas. Os 3-fenil-2-ciano-acrilatos de etila (LPSF/IP) foram purificados através de recristalizações sucessivas em solventes adequados ou por cromatografia sob pressão em sílica gel conforme descrito a seguir.

4.2.2.3. Obtenção da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona

A tiazolidina-2,4-diona (5,5712 g - 0,0476 mols), dissolvida em 10 mL de etanol absoluto, adiciona-se hidróxido de sódio (1,9 g - 0,0476 mols) dissolvido por sua vez em 10 mL de etanol absoluto, deixando-se reagir à temperatura ambiente, por 10 minutos. Ao sal de sódio da tiazolidina-2,4-diona formado adiciona-se 7 mL do brometo de benzil substituído, deixando-se reagir por 4 horas a uma temperatura de 70 °C. A mistura reacional adiciona-se gelo picado; o precipitado formado foi filtrado e purificado através de cromatografia sob pressão em sílica gel 60 através de um gradiente de eluição CHCl₃ e CHCl₃/CH₃OH 92:08.

4.2.2.4. Síntese da 5-arilideno-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-2-ona

Quantidades equimolares da 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-31) e de aldeídos substituídos dissolvidos em etanol, na presença de 350 µL morfolina como catalisador, foram aquecidas sob refluxo durante 4 horas. Após resfriamento, ocorre a cristalização dos

derivados 5-arilideno-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona, que foram purificados através de lavagens sucessivas com álcool etílico absoluto.

4.2.2.5. Obtenção das 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-dionas

A mistura reacional de quantidades equimolares da 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona e do éster 3-(1*H*-indol-3-il-metileno)-2-ciano-acrilato de etila (LPSF/IP) dissolvido em etanol seco, em presença de morfolina como catalisador, foi aquecida a refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada ainda quente e lavada com água destilada. A purificação do produto obtido foi através de lavagens sucessivas com etanol

4.3. Resultados e Discussão

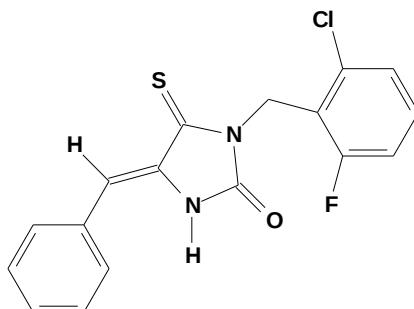
Para a caracterização das moléculas foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C além de Infravermelho (IV). No RMN ^1H foram observados sinais característicos do próton presente no núcleo imidazolidínico (NH), evidenciado como um singlete na região de 10 a 11 ppm. Os singletos encontrados nas faixas de deslocamento entre 6.16 - 6.93 e 4.71 - 4.75 ppm, são característicos do =CH e CH_2 , respectivamente. Em todos os espectros analisados observaram-se sinais de singlete (s), dubleto (d), tripleto (t), duplo dubleto (dd), quarteto (q) e multiplete (m) na região característica de grupamentos aromáticos (7,1 - 7,7 ppm).

O espectro de RMN ^{13}C evidencia as absorções dos átomos de carbono característicos dos derivados imidazolidínicos. Os deslocamentos dos carbonos parcialmente positivos das carbonilas do anel imidazolidínico são evidenciados nos sinais entre 153 e 154 ppm e entre 163 a 164 ppm. Os deslocamentos dos carbonos aromáticos variam entre 115 e 130 ppm, devido à natureza dos substituintes aos quais estes encontram-se ligados.

A espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada como ferramenta adjunta na caracterização dos compostos sintetizados, por meio de grupos funcionais. Esses grupos originam bandas que ocorrem sempre na mesma região do espectro, independente da molécula em questão (KEMP, W, 1987). Os derivados imidazolidínicos apresentam bandas vibracionais

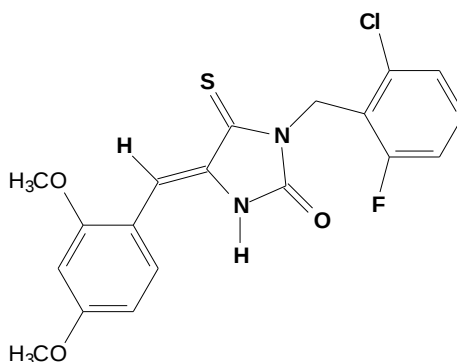
características dos grupos funcionais N-H e C=O além do sinal característico a funcionalidade C=C.

**5-(benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona
(LPSF/PTS-9)**



C₁₇H₁₂BrFN₂OS M.M. 346,03 g/mol - P.F. 215 °C - R_f = 0,48 *n*-hexano/AcEOt 7:3 Rd. 25,9 %. IV (KBr 1 %, ν cm⁻¹) NH: 3420,03; C=O: 1745,84; C=C: 1643,19; C=S: 1448,45. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.18 (2H, s, NCH₂), 6.95 (1H, s, HC=, metileno), 7.19 (1H, t, ArH, J = 9.99 Hz), 7.31 (1H, d, ArH, J = 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, ArH, J = 9.99 Hz), 7.36-7.45 (5H, m, ArH), 11.3 (1H, s, N-H). RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) δ = (114.23), (125.55), (125.59), (128.92), (129.15), (129.91), (130.15), (130.25), (132.79), (139.97), (133.97), (134.03), (155.29), (159.96), (162.43), (188.37).

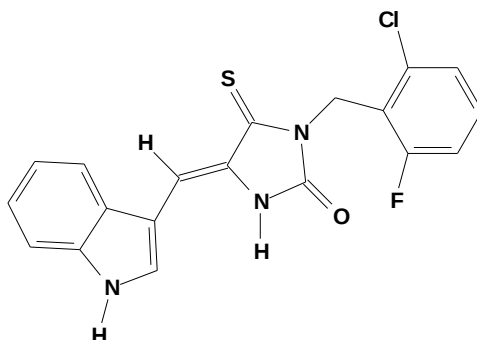
5-(2,4-dimetóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-11)



C₁₉H₁₆ClFN₂O₃S M.M. 406,05 g/mol - P.F. 210 °C - R_f = 0,4 *n*-hexano/AcEOt 7:3 Rd. 66,2 %. IV (KBr 1 %, ν cm⁻¹) NH: 3226,68; C=O: 1735,07; C=C: 1598,68; C=S: 1503,32. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 5.16 (2H, s, NCH₂), 6.57-6.62 (2H, m, ArH), 7.18 (1H, t, ArH, J = 9.19 Hz), 7.25 (1H, s, HC=), 7.29-7.39 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, d, ArH, J = 8.8 Hz), 11.04 (1H, s, N-H) RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) δ = (55.87), (98.27), (105.98), (109.88), (114.48), (120.52), (120.67), (125.56), (130.15),

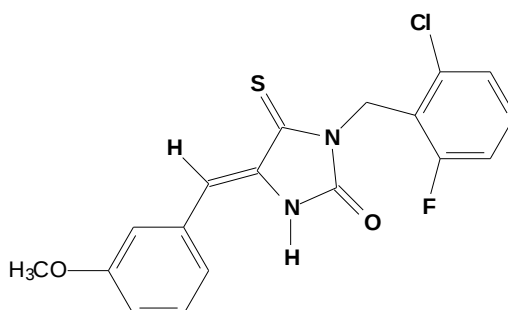
(130.63), (131.53), (133.93), (155.11), (159.57), (159.93), (162.08), (162.41), (187.76).

5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-14)



C₁₉H₁₃ClFN₃OS M.M. 385,04 g/mol - P.F. 269 °C - R_f = 0,52 *n*-hexano/AcEot 1:1 Rd. 26,1 %. IV (KBr 1 %, ν cm⁻¹) NH: 3445,14; C=O: 1720,77; C=C: 1637,66; C=S: 1525,12. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.19 (2H, s, NCH₂), 7.13-7.26 (1H, m, ArH), 7.28 - 7.37 (2H, m, ArH), 7.4 (1H, s, HC=), 7.47 (1H, d, ArH, J = 6 Hz), 7.5 (1H, d, ArH, J = 8.39 Hz), 7.68 (1H, d, ArH, J = 7.99 Hz), 7.74 (1H, d, ArH, J = 6 Hz), 8.29 (1H, s, HC=), 10.81 (1H, s, NH), 12.05 (1H, s, NH, indol) RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) δ = (120.73), (120.83), (122.70), (125.43), (127.14), (127.14), (127.9), (128.46), (129.54), (129.66), (129.94), (133.85), (135.82), (135.92), (152.47), (154.79), (159.89), (162.36), (179.88), (186.09).

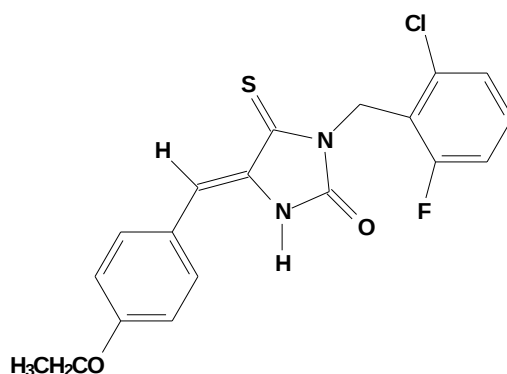
5-(3-metóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-20)



C₁₈H₁₄BrFN₂O₂S M.M. 376.04 g/mol - P.F. 161 °C - R_f = 0,56 *n*-hexano/AcEot 7:3 Rd. 31 %. IV (KBr 1 %, ν cm⁻¹) NH: 3380,17; C=O: 1742,93; C=C: 1651,32; C=S: 1521,60. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.82 (3H, s, OCH₃), 5.17 (2H, s, NCH₂), 6.93 (1H, s, HC=), 6.97 (1H, d, ArH, J = 8.99 Hz), 7.16-7.2 (1H, m,

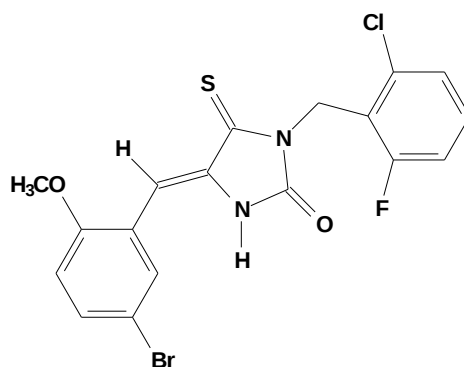
ArH), 7.24 (1H, d, ArH, $J = 8.69$ Hz), 7.3-7.42 (4H, m, ArH), 11.3 (1H, s, ArH).
 RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) δ =(55.24), (114.35), (114.52), (114.8), (115.67),
 (120.57), (122.47), (125.69), (130.03), (130.25), (130.39), (133.16), (134.15),
 (155.42), (159.53), (188.41).

5-(4-etóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-21)



$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$ M.M. 390,06 g/mol - P.F. 217 °C - $R_f = 0,53$ *n*-hexano/AcEOt
 7:3 Rd. 71,7% IV (KBr 1 %, $\nu \text{ cm}^{-1}$) NH: 3227,82; C=O: 1731,96; C=C: 1595,47;
 C=S: 1510,63. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.33 (3H, t, CH_3 , $J = 6.89$ Hz),
 4.09 (2H, q, OCH_2 , $J = 6.9$ Hz e 14.09 Hz), 5.16 (2H, s, CH_2), 6.94 (1H, s, HC=),
 6.98 (2H, d, ArH, $J = 9$ Hz), 7.16-7.22 (1H, m, ArH), 7.3-7.41 (2H, m, ArH), 7.66
 (2H, d, ArH, $J = 8.7$ Hz), 11.2 (1H, s, NH)

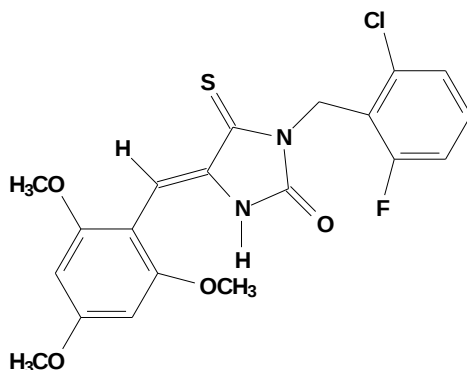
5-(2-metóxi-5-bromo-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-22)



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrClFN}_2\text{O}_2\text{S}$ M.M. 453,95 g/mol - P.F. 219 °C - $R_f = 0,53$ *n*-
 hexano/AcEOt 7:3 Rd. 56.4 %. IV (KBr 1 %, $\nu \text{ cm}^{-1}$) NH: 3227,95; C=O:
 1738,13; C=C: 1642,18; C=S: 1600,06. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.22
 (3H, s, OCH_3), 5.17 (2H, s, NCH_2), 6.94 (1H, s, HC=), 7.16-7.23 (1H, m, ArH),

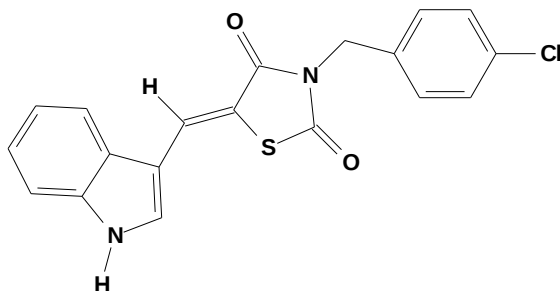
7.31 (1H, d, ArH, J = 9 Hz), 7.33-7.41 (3H, m, ArH), 7.62 (1H, d, ArH, J = 8.4 Hz), 11.24 (1H, s, NH).

5-(2,4,6-trimetóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-23)



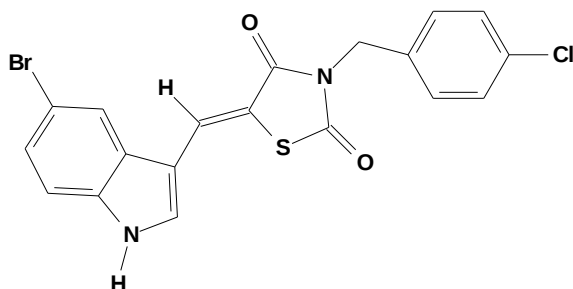
$C_{20}H_{18}ClFN_2O_4S$ M.M. 436,06 g/mol - P.F. 152 °C - Rf = 0,4 *n*-hexano/AcEOT 6:4 Rd. 46.1 %. IV (KBr 1 %, ν cm^{-1}) NH: 3413,59; C=O: 1747,92; C=C: 1598,88; C=S: 1454,63. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.8 (6H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 5.13 (2H, s, NCH₂), 6.26 (1H, s, HC=), 7.15-7.22 (1H, s, ArH), 7.29-7.38 (2H, m, ArH), 7.32 (2H, s, ArH), 10.11 (1H, s, NH).

5-(1H-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidin-2,4-diona (LPSF/TA-20)



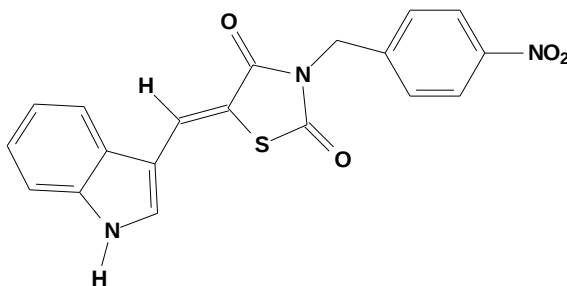
$C_{19}H_{13}ClN_2O_2S$ M.M. 368,03 g/mol - P.F. 213-214 °C Rf = 0,72 *n*-hexano/AcEOT 6:4 Rd. 84.71 % -IV (KBr 1 %, ν cm^{-1}) NH: 3332,40; C=O: 1720,84; C=O: 166,65; C=C: 1589,75. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.8 (2H, s, CH₂), 7.0-7.4 (4H, m, ArH), 7.4 (1H, s, HC=, metileno), 7.5 (1H, d, ArH, J = 7.8 Hz), 7-8 (1H, s, ArH), 7.9 (1H, d, ArH, J = 7.2 Hz), 8.2 (1H, s, ArH), 8.46 (1H, s, HC=, indol).

5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/TA-21)



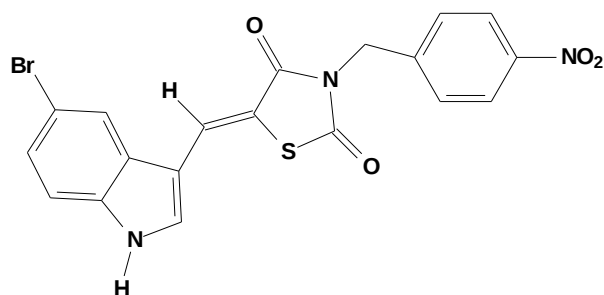
$C_{19}H_{12}ClBrN_2O_2S$ M.M. 445,94 g/mol - P.F. 195 -196 °C - $R_f = 0,56$ *n*-hexano/AcEOt 6:4 Rd. 56.73 %. IV (KBr 1 %, ν cm^{-1}) NH: 3407,14; C=O: 1729,03; C=O: 1656,65; C=C: 1599,62. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.8 (2H, s, CH_2), 7.22-7.3 (1H, m, ArH), 7.3 (1H, s, HC=, metilno), 7.46-7.47 (1H, m, ArH), 7.49-7.5 (1H, m, ArH), 7.82-7.84 (1H, m, ArH), 8.16-8.22 (2H, m, ArH), 8.4 (1H, m, HC=, indol), 12.2 (1H, s, N-H, indol).

5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-10)



$C_{19}H_{12}BrN_3O_4S$ M.M. 456,97 g/mol - P.F. 229-230 °C. $R_f = 0,42$ *n*-hexano/AcEOt 6:4 Rd. 60.74 %. IV (KBr 1 %, ν cm^{-1}) NH: 3348,13; C=O: 1729,20; C=O: 1672,20; C=C: 1597,53. RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.98 (2H, s, CH_2), 7.1-7.3 (4H, m, ArH), 7.5 (1H, d, ArH, $J = 7.5$ Hz), 7.59 (1H, d, ArH, $J = 8.4$ Hz), 7.8 (1H, s, HC=, metileno), 7.9 (1H, d, ArH, $J = 8.1$ Hz), 8.2 (1H, d, ArH, $J = 8.7$ Hz), 8.4 (1H, s, HC=, indol), 12.1 (1H, s, N-H, indol).

5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona
(LPSF/SF-39)



C₁₉H₁₃N₃O₄S M.M. 379,06 g/mol - P.F. 259-260°C - R_f = 0,74 *n*-hexano/AcEot
 7:3 - IV (KBr 1 %, v cm⁻¹) NH: 3407,10; C=O: 1729,04; C=O: 1673,11; C=C:
 1599,77. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 5.0 (2H, s, CH₂), 7.3 (1H, m, ArH),
 7.5 (2H, d, ArH, J = 9 Hz), 7.59 (2H, d, ArH, J = 9 Hz), 7.8 (1H, s, HC=,
 metileno), 8.1 (1H, d, ArH, J = 5.4 Hz), 8.2 (1H, d, ArH, J = 4.8 Hz), 8.4 (1H, s,
 HC=, indol), 12.1 (1H, s, N-H, indol).

5.1. Material, Animais e Métodos

5.1.1. Equipamentos

- ✓ Balança Analítica (Neo Clave ASV 3001);
- ✓ Balança semi-analítica (SARTORIUS);
- ✓ Capela de fluxo laminar (filtro HEPA classe A3, partículas 0,3 micron)
- ✓ analisador hematológico Horiba ABX micros 60
- ✓ Seringas descartáveis 1, 3 e 5 mL (BD Plastipak).

5.1.2. Reagentes e soluções

- ✓ Solução de Carragenina a 1 % (SIGMA-ALDRICH);
- ✓ Éter dietílico (VETEC);
- ✓ Solução salina a 0,9 %;
- ✓ Propileno glicol/Tween 20 (2:1) (MERK).

5.1.3. Compostos testados

A escolha dos compostos para o teste foi devido à similaridade química com a indometacina, padrão utilizado, por possuírem em sua estrutura o grupamento indol.

- ✓ 5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidin-2,4-diona (LPSF/TA-20)
- ✓ 5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/TA-21)
- ✓ 5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-10)

- ✓ 5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-39)

5.1.4. Animais

Foram utilizados camundongos machos adultos albinos swiss (*Mus musculus*), pesando entre 30 e 35g provenientes do Centro de Pesquisas Ageu Magalhães e mantidos no Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno com grades de aço inoxidável e maravalha como cobertura, tendo acesso livre à água e ração balanceada, mantidos num ambiente com temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e luminosidade controlada, proporcionando um ciclo claro-escuro de 12 horas. Todos os animais foram submetidos a jejum, com a retirada da ração cerca de 4 horas antes do início do experimento. Durante o experimento os animais tiveram livre acesso à ingestão de água. Os animais são mantidos de acordo com as normas Internacionais do Conselho de Laboratório de Animais Experimentais (ICLAS).

5.2. Metodologia

5.2.1. Peritonite Induzida por Carragenina

Os animais foram divididos em grupos de 7 onde cada grupo recebeu um derivado indólico-tiazolidínicos LPSF/TA-20; LPSF/TA-21; LPSF/SF-10 e LPSF/SF-39, na dose de 10 mg/kg por via oral. A indometacina, fármaco anti-inflamatório não esteroide de referencia, foi administrada por via oral na mesma dose. O grupo controle recebeu veículo (sol. salina 0,9 %). Após uma hora a inflamação foi induzida pela administração intraperitoneal de 0,1 mL de carragenina /10 g de peso animal (1% em salina, p/v). Quatro horas após a indução da inflamação os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂, e injetado na cavidade peritoneal 2 mL de uma solução de PBS contendo EDTA (3 µM). A contagem de leucócitos foi realizada em analisador hematológico Horiba ABX micros 60. Os exsudatos foram centrifugados e uma alíquota do

sobrenadante armazenado a – 20°C para análise de citocinas (PRASAD e GUPTA, 2005).

5.3. Método de análise dos resultados

Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software GraphPad versão 5.0 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA). Utilizou-se Análise de Variância ANOVA One-way seguido do teste de Newman-Keuls Multiple Comparison Test, com nível de significância de 0,05 %.

5.4. Resultados e Discussão

Os derivados LPSF/SF-10, LPSF/SF-39 e LPSF/TA 20 obtiveram, numericamente, os melhores valores de inibição quando comparados com a indometacina. Inicialmente temos que a posição cinco da indometacina possui um radical metoxila, grupo, com efeito, mesomérico positivo (+M) (Tabela 1). Os derivados sintetizados possuindo o núcleo indólico não substituído na posição cinco, e substituídos por um átomo de bromo na mesma posição (LPSF/TA-21 e LPSF/SF-39), apresentam a mesma resposta, observando-se que esta substituição não influencia a resposta biológica.

Tabela 1: Número de PMNL (média $\pm$ desvio padrão) e percentual de inibição da inflamação pelos derivados Tiazolidínicos LPSF/SF-39; LPSF/SF-10; LPSF/TA-20 e LPSF/TA-21, no teste da peritonite induzida por carragenina.

Tratamento	Dose (mg/Kg)	Número de Leucócitos Polimórficos	Inibição %
LPSF/SF 39	10	3,62 $\pm$ 0,40	62,1
LPSF/SF 10	10	3,58 $\pm$ 1,16	62,5
LPSF/TA 20	10	3,84 $\pm$ 1,16	59,7
LPSF/TA 21	10	4,06 $\pm$ 0,74	57,4
Indometacina	10	2,82 $\pm$ 0,31	70,9
Controle	-	9,54 $\pm$ 2,56	-

*p < 0,005. Significativos após análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls Multiple Comparison Test, com intervalo de confiança de 95 %, quando comparados ao grupo controle

Levando-se em consideração a substituição no núcleo tiazolidínico o LPSF/SF 10 apresenta um grupo nitro na porção benzílica, que apresenta um efeito indutivo negativo (-I) somado ao efeito mesomérico negativo (-M). Acredita-se que a pequena variação se deve a soma dos efeitos (Figura 21).

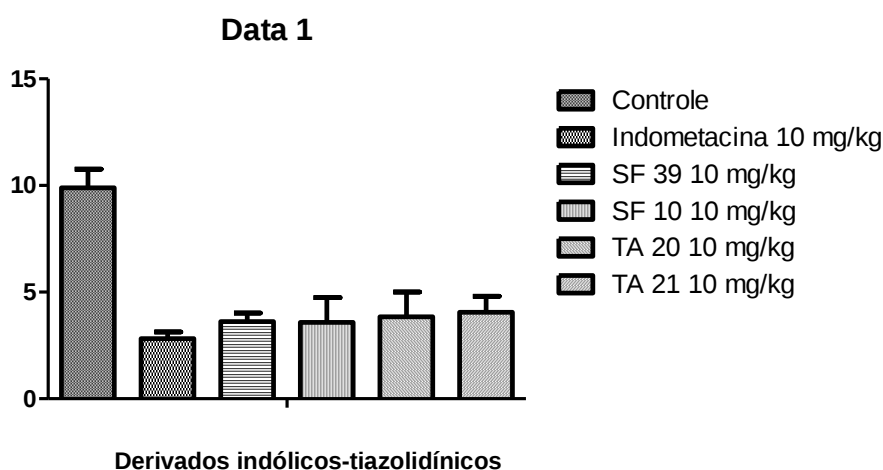


Figura 20: Peritonite Induzida por Carragenina

Observou-se que os derivados 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-benzil-tiazolidínicos avaliados para a atividade anti-inflamatória possuem uma similaridade estrutural ao padrão utilizado. A indometacina possui em sua estrutura o núcleo indólico, assim como os derivados testados. É comprovado que a porção indólica é essencial a atividade anti-inflamatória bem como a porção ácido carboxílico na posição três do núcleo (Figura 20) (BARREIRO e FRAGA, 2008).

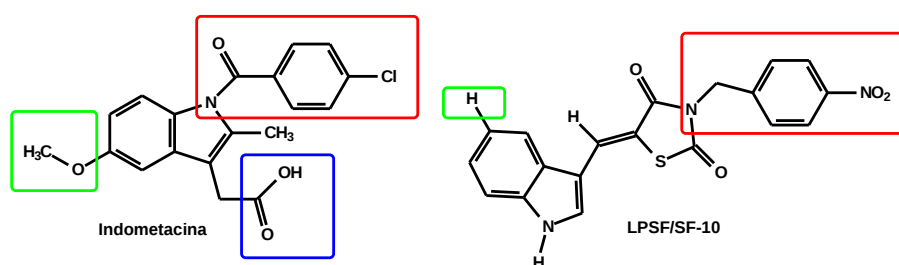


Figura 21: Estrutura química da indometacina e do LPSF/SF-10

Assim sendo, nessa análise preliminar, pôde-se evidenciar que grupos retiradores de elétrons presentes na posição cinco no núcleo indólico não favorecem atividade anti-inflamatória. Já a substituição com um grupo retirador de elétron diretamente ligado a um átomo de nitrogênio como apresentado LPSF/SF 10 favoreceu a atividade biológica (Figura 21).

Na relação entre a estrutura química e a atividade biológica (SAR) dos derivados pode-se observar que as principais variações no esqueleto da molécula com as modificações moleculares efetuadas foram os efeitos eletrônicos, e o volume dos substituintes. Nas séries LPSF/SF e LPSF/TA as principais variações são a presença do substituinte nitro ou cloro na posição 4 do grupamento benzila, além da substituição do bromo na posição 5 no anel indólico.. O grupamento nitro, presente na série LPSF/SF, possui um efeito -I e -M sendo um grupo fortemente retirador de elétrons. Já o grupamento cloro apresenta os efeitos -I e +M, sendo considerado um fraco retirador de elétrons. O grupamento bromo, ligado à posição 5 do anel indólico, diminui a densidade eletrônica do anel aromático, além de um aumento do volume, por ser um

átomo mais volumoso que o hidrogênio. Porém, não apresenta contribuições claras à atividade da molécula, levando a crer que esta posição, quando substituída por um grupamento fracamente retirador de elétrons, não apresenta um, aumento da atividade biológica. Observou-se uma diminuição da atividade na molécula do derivado LPSF/TA-21, substituído por cloro no anel benzílico e bromo no anel indólico. Podendo-se concluir que estas substituições, quando juntas, não são favoráveis à atividade anti-inflamatória dos derivados, concluindo-se que a presença de um grupo fortemente retirador de elétrons é essencial à atividade da molécula, quando a mesma encontra-se substituída por um halogênio na posição 5 do anel indólico. Porém, a presença do grupamento nitro não torna a molécula viável como um fármaco para tratamento crônico de doenças, pois este é tóxico quando em uso crônico.

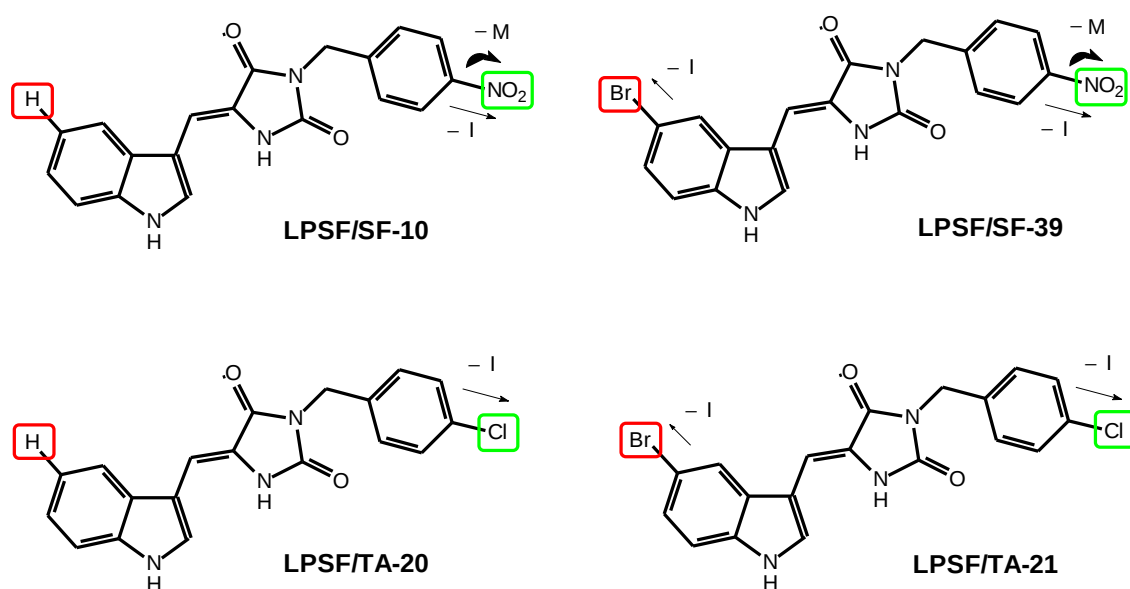


Figura 22: Estrutura química dos derivados indólicos-tiazolidínicos



CONCLUSÃO

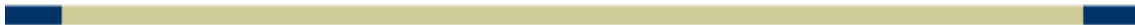
CONCLUSÃO

Foram sintetizados sete novos derivados imidazolidínicos (LPSF/PTS) e quatro novos derivados indólico-tiazolidínicos (LPSF/SF e LPSF/TA). Os compostos foram obtidos com rendimentos que se apresentam satisfatórios para rota sintética utilizada:

- ✓ 5-(benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-9)
- ✓ 5-(2,4-dimetóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-11)
- ✓ 5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-14)
- ✓ 5-(3-metóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-20)
- ✓ 5-(4-etóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-21)
- ✓ 5-(2-metóxi-5-bromo-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-22)
- ✓ 5-(2,4,6-trimetóxi-benzilideno)-3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-4-tioxo-imidazolidin-2-ona (LPSF/PTS-23)
- ✓ 5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidin-2,4-diona (LPSF/TA-20)
- ✓ 5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(3-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/TA-21)
- ✓ 5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-10)
- ✓ 5-(1*H*-4-bromo-indol-3-ilmetileno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-39)

Foi realizada a avaliação anti-inflamatória apenas dos derivados tiazolidínicos. Os derivados indólicos tiazolidínicos apresentaram resultados que variaram entre 57,4 % a 62,5 %, a indometacina apresentou uma inibição

de 70,9 %. Observou-se a contribuição positiva do grupamento nitro, e não se observou variação na resposta inibitória pela presença do átomo de bromo.



PERSPECTIVAS

- Finalizar os ensaios da atividade anti-inflamatória dos derivados indólicos-tiazolidínicos (LPSF/TA e LPSF/SF) e imidazolidínicos (LPSF/PTS)
- Finalizar a análise RMN ^{13}C e espectrometria de massas dos derivados indólicos-tiazolidínicos e 4-tioxo-imidazolidínicos.
- Avaliação do possível alvo farmacológico através de ferramentas farmacológicas clássicas, como a relação entre agonistas e antagonistas.
- Síntese de novos derivados substituídos com variados grupamentos em variadas posições, para avaliação de fatores estéricos e eletrônicos.
- Realizar ensaios de estudo de QSAR-2D e QSAR-3D para análise da contribuição dos efeitos eletrônicos e estéricos na atividade biológica dos derivados.

REFERÊNCIAS

3.7 Referências

ABRAHAM, G., et al., New non competitive AMPA antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* v. 8, p. 2127–2143, 2000

ADAMS, J. L., et al., (2001) Pyrimidinylimidazole inhibitors of p38: cyclic N-1 imidazole substituents enhance p38 kinase inhibition and oral activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 11, p. 2867–2870, 2001

AMATO, A. A., et al., GQ-16, A novel PPAR ligand, promotes insulin sensitization without weight gain. *J. Bio. Chem. (Print)*, v. 2, p. 1-16, 2012.

BABIZHAYEV, M. A., Biological activities of the natural imidazolecontaining peptidomimetics N-acetylcarnosine, carbinine and L-carnosine in ophthalmic and skincare products. *Life Sci.* v. 78, p. 2343–2357, 2006

BARALDI, P. G., et al. Synthesis and growth inhibition activity of α -bromoacrylic heterocyclic and benzoheterocyclic derivatives of distamycin A modified on the amidino moiety. *Bioorg. Med. Chem.* v. 11, p. 965–975, 2003

BARBOSA, A. F. S., DESCOBERTA DE NOVOS QUIMIOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS. Dissertação Apresentada ao Mestrado em Ciências Biológicas, UFPE, 2010

BARREIRO, E. J., A Importância da Síntese de Fármacos na Produção de Medicamentos. *Quim. Nov.* v. 14, p. 179-188, 1991

BARREIRO, E. J., Bioisosterismo: Importante Estratégia de Modificação Molecular para o Planejamento Racional de Fármacos, Revista Brasileira de Farmácia, v. 72, p. 34-38, 1991.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. 2^a ed. Porto Alegre. Artmed, 2008

BARROS, C. D. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of new arylidene-thiazolidine-2,4-diones as PPAR γ ligands. BIOORG. MED. CHEM. V. 18, P. 3805-3811, 2010

BELLINA F., Novel imidazole-based combretastatin A-4 analogues: evaluation of their in vitro antitumor activity and molecular modeling study of their binding to the colchicine site of tubulin. Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 16, p. 5757–5762, 2006

BHANDARI, K., et al., Tetrahydronaphthyl azole oxime ethers: the conformationally rigid analogues of oxiconazole as antibacterials. Eur. J. Med. Chem. v. 44, p. 437–447, 2009

CARVALHO, M. S., Síntese, Determinação Estrutural e Avaliação Citotóxica *in vitro* de Novos Compostos de Coordenação de Platina Contendo como Ligantes Compostos Imidazolidínicos Derivados da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona e da imidazolidina-2,4-diona. Tese Apresentada ao Doutorado em Ciências Biológicas, 2009

CONGIU C., COCCO M. T., ONNIS V., Design, synthesis and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 18, p. 989–993, 2008

CRANE, L., et al., Design and synthesis of novel imidazoline derivatives with potent antihyperglycemic activity in a rat model of type 2 diabetes. *Bioorg. Med. Chem.* v. 14, p. 7419–7433, 2006

EDWARD, J. T., Thiohydantoins, *Chem. Org. Sulfur. Comp. Eng.* v. 2, p. 287-309, 1966

EMAMI, S., et al., 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 18, p. 141–146, 2008

FERREIRA, S. B., Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.* v. 42, p. 1388–1395, 2007

FOROUMADI, A., et al., Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-5-substituted-1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* v. 40, p. 1346–1350, 2005

GERONIKAKI, A., et al., Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics. *Bioorg. Med. Chem.* v. 12, p. 6559–6568, 2004

GOMES, F. O. S., et. Al., . New imidazolidine derivatives as anti-Trypanosoma cruzi agents: structure activity relationships. *J. Parasit. Res. (Print)*, v. 12, p. 16-22, 2012.

GORE, V. K., et al., Structure–activity relationship (SAR) investigations of substituted imidazole analogs as TRPV1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 17, p. 5825–5830, 2007

GRABMANN, S., et al., Imidazole derivatives as a novel class of hybrid compounds with inhibitory histamine N-methyltransferase potencies and histamine hH3 receptor affinities. *Bioorg. Med. Chem.* v. 11, p. 2163–2174, 2003

GUERRA, A. S. H. S. et al., Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole imidazolidine derivatives. *Intern. Immunophar. (Print)*, v. 11, p. 1816–1822, 2011.

GUPTA, P., HAMEED, S., JAIN, R., Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents. Inhibition of PDGFR tyrosine kinase activity by a series of novel N-(3-(4-(pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl)amides—A SAR study on the bioisosterism of pyrimidine and imidazole. *Eur. J. Med. Chem.* v. 39, p. 805–814, 2004

HAN, M. S., KIM, D. H., Effect of zinc ion on the inhibition of carboxypeptidaseA by imidazole-bearing substrate analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 11, p. 1425–1427, 2001

KAWANISHI, M., et al., Structure–activity relationship of anti-malarial spongean peroxides having a 3-methoxy-1, 2-dioxane structure. *Bioorg. Med. Chem.* v. 12, p. 5297–5307, 2004

KHABNADIDEH, S., Synthesis of N-alkylated derivatives of imidazole as antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 13, p. 2863–2865, 2003

KLASON, P.; *Chem. Ztg.* v. 14, p. 543, 1890

KOROLKOVAS, A. Fundamentos de Farmacologia Molecular: Base para o Planejamento de Fármacos, 2^a ed., p. 74, 1974

KOSTAKIS, I. K., et al., Design, synthesis and cell growth inhibitory activity of a series of novel aminosubstituted xantheno[1, 2-d]imidazoles in breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* v. 16, p. 3445–3455, 2008

KOSTER R.; BEER, A. M. Acetic acid for analgesic screening. **Federation Proceedings**, v. 18, p.412, EJ 1959.

KUMAR R. e LOWN, J. W., Design, synthesis and in vitro cytotoxic studies of novel bis-pyrrolo[2, 1][1, 4] benzodiazepine-pyrrole and imidazole polyamide conjugates. *Eur. J. Med. Chem.* v.40, p. 641–654, 2005

LI, F., et al., Molecular design, chemical synthesis and biological evaluation of '4–1' pentacyclic aryl/heteroaryl-imidazonaphthalimides. *Bioorg. Med. Chem.* v. 15, p. 5114–5121, 2007

LIESEN, A. P. et al. Métodos de Obtenção, Reatividade e Importância Biológica de 4-tiazolidinonas. *Quim. Nova.* v. 31, n. 2, p. 369-376, 2008

LIMA, L. M. Química Medicinal Moderna: Desafios e Contribuição Brasileira. *Quím. Nova.* v. 30, n 6, p. 1456-1468, 2007

LIUA, Y. et al. Design, synthesis and biological activity of thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as novel influenza neuraminidase inhibitors *Bioorg. Med. Chem.* v. 19, n. 7, p. 2342-2348, 2011

LÓPEZ, C. A. e TRIGO, G. G., The Chemistry of Hydantoins, Adv. Heterocyclic Chemistry v. 38, p. 177-227, 1985

LUÍS, A. F., Síntese, Comprovação Estrutural e Avaliação da Atividade Anti-*T. cruzi* de Derivados Imidazacridínicos e Arilideno-Imidazolidínicos. Tese Apresentada ao Doutorado em Ciências Farmacêuticas, UFPE, 2008

MANO, T. et al., Novel imidazole compounds as a new series of potent, orally active inhibitors of 5-lipoxygenase. Bioorg. Med. Chem. v. 11, p. 3879–3887, 2003

MAYER, G., TABERNER, P. V., Effects of the imidazoline ligands efaroxan and KU14R on blood glucose homeostasis in the mouse. Eur. J. Pharmacol. v. 454, p. 95–102, 2002

MCLAY, L. M., et al., The discovery of RPR 200765A, a p38 MAP kinase inhibitor displaying a good oral anti-arthritic efficacy. Bioorg. Med. Chem. v. 9, p. 537–554, 2001

MOHR, K. e LÜLLMANN, H. Farmacologia – Texto e Atlas. 6^a ed, Artmed, 2010

MONTANARI, C. A. Química Medicinal: Métodos e Fundamentos em Planejamento de Fármacos. São Paulo. Edusp, 2011

MOR, M., et al., Synthesis, biological activity, QSAR and QSPR study of 2-aminobenzimidazole derivatives as potent H3-antagonists. Bioorg. Med. Chem. v. 12, p. 663–674, 2004

MOURA, K. C. G., et al., Studies on the trypanocidal activity of semi-synthetic pyran[b-4, 3]naphtho[1, 2-d]imidazoles from b-lapachone. *Eur. J. Med. Chem.* v. 39, p. 639–645, 2004

NA, Y. J., et al., [4-tButylphenyl]-N-(4-imidazol-1-yl phenyl)sulfonamide (ISCK03) inhibits SCF/c-kit signaling in 501mel human melanoma cells and abolishes melanin production in mice and brownish guinea pigs. *Biochem. Pharmacol.* v. 74, p. 780–786, 2007

NAKAMURA T., et al., Imidazole derivatives as new potent and selective 20-HETE synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 14, p. 333–336, 2004

NANTERMET, P. G., et al., Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies centered around the basic P1 group. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 14, p. 2141–2145, 2004

NEVES, J. K. A. L., et al., Biological and immunological activity of new imidazolidines against adult worms of *Schistosoma mansoni*. *Parasit. Res.*, p. 1886-1899, 2010.

PRASAD, N.; GUPTA, A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. **Peritoneal Dialysis International**. v. 25, p. 207–222, 2005.

PRASHANTHA KUMAR et al. Synthesis, glucose uptake activity and structure–activity relationships of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine moieties via two carbon acyl linker. *Eur. J. Med. Chem.* V. 46, N. 3, P. 835-844, 2011

PICKET, L. W.; MCLEAN, The Dissociation of Hydantoin, J. Amer. Chem. Soc., v. 61, p. 423-425, 1939

PITTA, I. R.. US 2010/0130575 A1 May 27, 2010 - Compound with Anesthetics Activity, Methods for its Production and Pharmaceutical Compositions Comprising the Same. 2010, Brasil. Patente no Exterior. Número do registro: US2012/0130575, data de depósito: 05/05/2008, título: "US 2010/0130575 A1 May 27, 2010 - Compound with Anesthetics Activity, Methods for its Production and Pharmaceutical Compositions Comprising the Same". Instituição(ões) financiadora(s): UFPE.

PITTA, M. G. R., et al.,; Synthesis and in vitro anticancer activity of novel thiazacridine derivatives. Med. Chem. Res. (Print), v. 21, p. 3326, 2012.

PLUMMER, C. W., et al., Synthesis and activity of 4,5-diarylimidazoles as human CB1 receptor inverse agonists. Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 15, p. 1441–1446, 2005

POWER, E. C., GANELLIN, C. R., BENTON, D. C. H., Partial structures of ketoconazole as modulators of the large conductance calciumactivated potassium channel (BKCa). Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 16, p. 887–890, 2006

ROMAN, G., et al., Heme oxygenase inhibition by 2-oxy-substituted 1-(1H-imidazol-1-yl)-4-phenylbutanes: Effect of halogen substitution in the phenyl ring. Bioorg. Med. Chem. v. 15, p. 3225–3234, 2007

SAHA, A. K., et al., Novel antifungals based on 4-substituted imidazole: solid-phase synthesis of substituted aryl sulfonamides towards optimization of in vitro activity. Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 10, p. 2735–2739, 2000a

SAHA, A. K., et al., Novel antifungals based on 4-substituted imidazole: a combinatorial chemistry approach to lead discovery and optimization. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 10, p. 2175–2178, 2000b.

SHIPPER, E. S. e DAY, A. R., *Het. Comp.*, v. 5, p. 254-262, 1957.

SINGH, Shiva P. et al. Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chem. Rev.* v. 81, n.2, p 175-203, 1981

SONDHI, S. M., et al., Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activities evaluation of some mono, bi and tricyclic pyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* v13, p. 6158–6166, 2005

SORRENTI, V., et al., Imidazole derivatives as antioxidants and selective inhibitors of nNOS. *Nitric Oxide* v. 14, p. 45–50, 2006

SUDO, R. T. et al.;. Interaction of Morphine With a New α 2-Adrenoceptor Agonist in Mice. *J. Pain (Print)*, v. 11, p. 71-78, 2010.

TANITAME, A., et al., Synthesis and antibacterial activity of novel and potent DNA gyrase inhibitors with azole ring. *Bioorg. Med. Chem.* v. 12, p. 5515–5524, 2004

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch, *Quim. Nova*, vol. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

THOMAS, G. Química Medicinal: Uma introdução. 1^a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003

UJJINAMATADA, R. K., et al., An analogue of AICAR with dual inhibitory activity against WNV and HCV NTPase/helicase: synthesis and in vitro screening of 4-carbamoyl-5-(4, 6-diamino-2,5-dihydro-1, 3, 5-triazin-2-yl)imidazole-1- β -D-ribofuranoside. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 17, p. 2285–2288, 2007

VENKATESAN, A. M., et al., 5,5,6-Fused tricycles bearing imidazole and pyrazole 6-methylidene penems as broad-spectrum inhibitors of β -lactamases. *Bioorg. Med. Chem.* v. 16, p. 1890–1902, 2008

VENKATESAN, A. M., et al., Novel imidazole substituted 6-methylidene-penems as broad-spectrum β -lactamase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* v. 12, p. 5807–5817, 2004

VLAHAKIS, J. Z., et al., Anti-Plasmodium activity of imidazole–dioxolane compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 16, p. 2396–2406, 2006

VOLKE, V., et al., Antidepressant- and anxiolytic-like effects of selective neuronal NOS inhibitor 1-(2-trifluoromethylphenyl)-imidazole in mice. *Behav. Brain. Res.* v. 140, p. 141–147, 2003

WANG, C., et al., 5-Amino-imidazole carboxamide riboside acutely potentiates glucose-stimulated insulin secretion from mouse pancreatic islets by KATP channel-dependent and independent pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v. 330, p. 1073–1079, 2005

WARE, E., The Chemistry of the Hydantoins, Chem. Rev., v. 46, p. 403-470, 1950

WERBEL, L. M., ELSLAGER, E. F., Antischistosomal effects of 5-(2,4,5-trichlorophenyl) hydantoin and related compounds. J. Med. Chem. v. 20, p. 1569-1572, 1977.

WERMUTH, C. G., The Practice of Medicinal Chemistry. 3^a ed, London, Academic Press, 2008

ZAMPIERI, D., et al., Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives. Bioorg. Med. Chem. v. 16, p. 4516–4522, 2008

ZHANG, N., et al., In vitro inhibition of the measles virus by novel ring-expanded ('fat') nucleoside analogues containing the imidazo[4,5-e][and]diazepine ring system. Bioorg. Med. Chem. Lett. v. 12, p. 3391–3394, 2002