



Repubblica Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0203747-5 A**

(22) Data de Depósito: 10/09/2002
(43) Data de Publicação: **25/05/2004**
(RPI 1742)



(51) Int. Cl.⁷:
C07D 417/06
A61P 35/00



**Título: MOLÉCULAS COM ATIVIDADE
ANTITUMORAL E PROCESSO PARA A SUA
OBTENÇÃO**

(57) Resumo: "MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL
E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO". Síntese e identificação estrutural
de novos compostos acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos com
atividade antitumoral e seu uso terapêutico como drogas antitumorais.

Inventor(es): Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico - CNPq (BR/DF)

Inventor(es): Ivan da Rocha Pitta, Maria do Carmo Alves de
Souza, Luely Lins Galdino, Jacques Honoré Augustin Barbe

Procurador: Eury Pereira Luna Filho/Aírton Rocha Nóbrega

MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO

OBJETO DA INVENÇÃO

A presente invenção é relativa a compostos derivados acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos denominados aqui tiazacridinas e imidazacridinas, que tiveram identificada ação antitumoral, e os respectivos processos para sua síntese química, bem como o seu uso terapêutico enquanto fármaco dotado de efeitos antitumorais.

ESTADO DA TÉCNICA

- 10 Sabe-se que as azolidinas e as acridinas são eficazes substâncias para combater processos infecciosos. L'HOMME *et al.*, PCT Int. Appl. WO 94 25,439 (Cl. C07D219/08), 10 Nov 1994, FR.Appl. 93/5,283, 04 May 1993; 21 pp., prepararam substâncias derivadas da acridina com propriedades antineoplásicas, e dentre os compostos estudados o (3,6-bis-dimetilamino-
- 15 acridin-4-yl)-metanol apresentou importante atividade. FISZER-MALISZEWSKA *et al.*, Arch. Immunol. Ther. Exp. 1993, v. 41, n. 1, observaram uma significativa resposta terapêutica nos tumores transplantados de linfossarcoma X19 em camundongos, quando tratados com o ácido 9-oxo-10-acridinoacético por via intra-peritoneal. Drogas conjugadas
- 20 por condensação do ácido porfirínico com derivados de 9-aminoacridinas foram preparadas por KARAGIANIS & JAMES, Aust. J. Chem. 1995, v. 48, n. 10, p. 1693-1705, demonstrando atividade citotóxica. Derivados da 4-(aminometil)-3-dimetilaminoacridina foram sintetizados por DUFLOS *et al.*, FR 2,716,454 (Cl. C07D401/12), 25 Aug 1995, Appl. 94/1,971, 22 Feb 1994;
- 25 17 pp (Fr), como agentes anticancerígenos sendo que o 4-(3,6-bis-dimetilamino-acridin-4-yl)-butan-2-ona demonstrou uma atividade anticancerígena *in vitro* em células ATCC HTB1 superior a adriamicina, nas mesmas condições de ensaio.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

As substâncias obtidas conforme esta invenção compõem novas séries de derivados tiazacridínicos, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(benzil)-tiazolidina-2,4-diona substituído ou não no anel aromático situado em posição 3; 5-
5 (acridina-9-il-metileno)-3-(2-fenil-2-oxo-etil)-tiazolidina-2,4,-diona substituído no anel aromático situado em posição 3; 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2-ona substituído ou não no anel aromático situado em posição 3; todos com usos farmacológicos e efeitos anti-tumorais. Trata-se, assim, de nova serie de agentes intercalantes, com capacidade de
10 se inserir entre as camadas de pares de bases dos ácidos nucleicos, deformando a dupla hélice e impedindo a replicação e transcrição. Muitos antibióticos antitumorais, tais como a actinomicina-D, a adriamicina e a proflavina, uma amino-acridina, atuam por esse mecanismo de ação (PATRICK, G. L., An introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University
15 Press, 1995, Oxford.

A rota sintética utilizada para obter os compostos inventados inicia-se com a oxidação da 9-metil-acridina, preparada a partir da difenil-amina, em acridina-9-carboxaldeido, seguindo-se uma condensação em meio alcalino com o cianoacetato de etila para obtenção do composto ciano-acridina-9-il-
20 acrilato de etila.

Realiza-se a síntese da parte tiazolidínica da molécula por meio da benzilação ou da fenacilação da tiazolidina-2,4-diona seguida ou não da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo.

A preparação da parte imidazolidínica da molécula foi obtida pela benzilação
25 da imidazolina-2,4-diona seguida da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo.

Os derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos condensados com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em presença de piperidina conduzem as tiazacridinas e imidazacridinas.

30 **DESCRIÇÃO DAS FIGURAS ANEXAS**

A presente patente poderá ser melhor compreendida através da seguinte descrição detalhada, de acordo com as figuras em anexo, onde:

a **Fig. 1** representa a fórmula geral dos compostos tiazacridínicos, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(benzil)-tiazolidina-2,4-diona. O radical R
5 corresponde aos substituintes: hidrogênio (AC24), cloro (AC10) e flúor (AC23), todos em posição *para*. A nomenclatura IUPAC, a configuração do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e os pontos de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E),
10 (AC24), C₂₄H₁₇N₂O₂S, F₂₁₃₋₂₁₄°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (Z), (AC10), C₂₄H₁₆ClN₂O₂S, F₂₁₀°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-fluor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC23), C₂₄H₁₆FN₂O₂S, F₂₀₀₋₂₀₂°C.

15 A **Fig. 2** representa a fórmula geral dos compostos tiazacridínicos, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(2-fenil-2-oxo-etil)-tiazolidina-2,4-diona.

O radical R1 corresponde aos substituintes: nitro (AC8), fenil (AC12), cloro (AC14), flúor (AC15) e bromo (AC16), todos em posição *para*. A nomenclatura IUPAC, a configuração do produto isolado, o código do
20 composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-nitro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-8), C₂₅H₁₆N₃O₅S, F₂₂₉₋₂₃₀°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fenil-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z), (AC-12), C₃₁H₂₁N₂O₃S, F₁₇₂₋₁₇₄°C.
25

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-cloro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-14), C₂₅H₁₆ClN₂O₃S, F₂₀₆°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fluor-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-15), C₂₅H₁₆FN₂O₃S, F₁₅₀₋₁₅₂°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-bromo-(2-fenil-2-oxo-etil)]-
tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-16), C₂₅H₁₆BrN₂O₃S, F194-196°C.

A Fig. 3 representa a fórmula do composto tiazacridínico, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2-ona (AC18).

- 5 A nomenclatura IUPAC, a configuração do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-
tiazolidina-2-ona, (Z), (AC-18), C₂₄H₁₆BrN₂O₂S, F213-215°C.

- 10 A Fig. 4 representa a fórmula geral dos compostos imidazacridínicos, 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-4-tioxo-imidazolidin-2-ona. O radical R₂ corresponde aos substituintes: hidrogênio (AC28), cloro (AC26), nitro (AC27), todos em posição *para*. A nomenclatura IUPAC, a configuração do produto isolado, o código do composto, sua fórmula bruta e o ponto de fusão
15 encontram-se especificados abaixo:

5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona,
(Z), (AC-28), C₂₄H₁₈N₃O₂S, F270-272°C.

- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-
imidazolidina-2-ona, (Z), (AC-26), C₂₄H₁₇ClN₃O₂S, F265°C com
20 decomposição.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxo-
imidazolidina-2-ona, (Z), (AC-27), C₂₄H₁₇N₄O₃S, F213-214°C.

- Como apresentado nas Figuras 1, 2, 3 e 4, aqui referidas, as tiazacridinas e imidazacridinas, foram sintetizadas obedecendo aos procedimentos
25 experimentais descritos abaixo.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Procedimento de preparação do acridina-9-carboxaldeido:

- Aquecem-se a difenilamina, o ácido acético e o cloreto de zinco a uma temperatura de 220°C, durante 8 horas. A mistura reacional é tratada
30 inicialmente com uma solução de ácido sulfúrico a 10% e, em seguida,

alcalinizada com uma solução de amônia a 30%. A 9-metil-acridina é isolada a partir de uma extração com benzeno e depois purificada através de cromatografia «flash» em sílica gel 60.

Na oxidação da 9-metil-acridina colocam-se em um balão clorocromato de piridínio (PCC) e sulfato de magnésio, em presença de diclorometano, sob agitação e logo em seguida a 9-metil-acridina é adicionada. A agitação é mantida à temperatura ambiente, sob uma atmosfera inerte, durante 48 horas. O composto acridina-9-carboxaldeído é extraído do meio reacional com éter etílico e evaporado à secura. O aldeído obtido é purificado através de cromatografia “flash” em sílica gel 60.

Procedimento de preparação do ester 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila:

Em um balão introduz-se acridina-9-carboxaldeído e cianoacetato de etila em presença de piperidina, e benzeno anidro, como solvente. Aquece-se a refluxo a uma temperatura de 110°C, durante 8 horas. O éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila é guardado na geladeira por 12 horas. O éster cianoacridínico obtido é purificado por cromatografia “flash” em sílica gel 60.

Procedimento geral de preparação das tiazolidina-2,4-dionas substituídas:

Em um balão adiciona-se a tiouréia e o ácido cloroacético previamente dissolvidos em 50mL de água. Aquece-se a mistura por 40 horas. Deixa-se o produto obtido em repouso por 24 horas na geladeira. Formam-se cristais amarelos da tiazolidina-2,4-diona que são purificados por cristalizações sucessivas.

Dissolve-se hidróxido de potássio em metanol. Esta solução é adicionada, gota a gota, a uma suspensão de tiazolidina-2,4-diona. Dez minutos após, cloreto de benzil substituído ou brometo de fenacila substituído é adicionado. A mistura é aquecida à temperatura de 60°C durante 25 horas. Após, resfriamento as tiazolidina-2,4-dionas substituídas são separadas e purificadas através de cristalizações sucessivas. A tionação pode ser efetivada pela dissolução dos derivados tiazolidínicos em dioxano em presença de P₂S₅ sob uma atmosfera inerte. A mistura reacional é aquecida

à uma temperatura de 60-75°C e acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após evaporação à secura, a 4-tioxo-tiazolidina-2-ona substituída em posição 3 é lavada com água destilada.

Procedimento geral de preparação das 3-benzil-4-tioxo-imidazolidinon-2-ona substituídas:

5 Em um balão, adiciona-se a imidazolidina-2,4-diona em metanol. Dissolve-se hidróxido de potássio em metanol. Esta solução é adicionada, gota a gota, a uma suspensão de imidazolidina-2,4-diona. Dez minutos após, cloreto de benzil substituído é adicionado. A mistura é aquecida à temperatura de 60°C
10 durante 18 horas. Após, resfriamento as imidazolidina-2,4-diona substituídas são separadas, e purificadas através de cristalizações sucessivas. Estes derivados imidazolidínicos são dissolvidos em dioxano em presença de P₂S₅ sob uma atmosfera inerte. A mistura reacional é aquecida à uma temperatura de 60-75°C e acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após
15 evaporação à secura a 4-tioxo-imidazolidin-2-ona benzilada na posição 3 é lavada com água destilada.

Procedimento geral de preparação das tiazacridinas e imidazacridinas:

Pelo aquecimento da tiazolidina-2,4-diona substituída, dissolvida em etanol anidro, com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila a uma temperatura
20 variando de 50 a 80°C por 2 a 4 horas precipitam-se as tiazacridinas e imidazacridinas, que são filtradas e purificadas.

Comprovação estrutural:

A comprovação das estruturas dos compostos sintetizados foi realizada pelos espectros de infravermelho registrados em aparelho IFS 66 Bruker, em
25 pastilha de KBr, pelos espectros de ressonância magnética nuclear protônica efetuados em um aparelho espectrofotômetro Bruker AC 300 P, utilizado o DMSO d₆ como solvente e pelos espectros de massa, sobre impacto eletrônico a 70eV registrados em um aparelho HP 5987. As características espectroscópicas no infravermelho e ressonância magnética nuclear de
30 protons das tiazacridinas e imidazacridinas preparadas estão de acordo com

as estruturas. Na espectrometria de massa as fragmentações observadas e a intensidade dos picos dos isótopos após impacto eletrônico estão em acordo com as estruturas propostas.

Compostos sintetizados:

- 5 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (AC-24)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (AC-10)
- 10 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-fluor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (AC-23)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-nitro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-8)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fenil-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-12)
- 15 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-cloro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-14)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fluor-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-15)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-bromo-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-16)
- 20 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxi-tiazolidina-2-ona (AC-18)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-4-tioxi-imidazolidina-2-ona (AC-28)
- 25 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxi-imidazolidina-2-ona (AC-27)
- 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-4-tioxi-imidazolidina-2-ona (AC-26).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL:

Para avaliação *in vivo* da atividade antitumoral dos compostos desenvolvidos foi utilizado o tumor sólido sarcoma 180, utilizando-se camundongos como animais de experimentação, com dez a doze dias de implante.

- 5 O animal doador é anestesiado e depois sacrificado com éter etílico. Em seguida é realizada incisão para extirpação da massa tumoral com assepsia prévia. Após remoção, a massa tumoral é colocada em placa de Petri com seleção dos fragmentos tumorais de aproximadamente 3,0mm de diâmetro, os quais são implantados nos animais receptores através de intervenção
- 10 cirúrgica na região axilar direita.

- Os animais receptores são separados em 4 grupos, sendo 2 grupos para o tratamento e 2 grupos para controle com solução salina de 0,9%. Após 24 horas do implante é iniciada a administração do composto a ser testado nas doses de 38, 100 e 250mg/Kg de peso corpóreo, durante 8 dias. Após este
- 15 período de tratamento, sacrificaram-se os animais retirou-se o tumor de cada animal para visualização das alterações macroscópicas e morfológicas, assim como a extensão do tumor. Uma importante redução da massa tumoral do sarcoma 180 foi alcançada mesmo para pequenas doses dos compostos, o que demonstra suficientemente o potencial anticarcinogênico
- 20 dos compostos inventados.

REIVINDICAÇÕES

- 1.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (AC-24).
- 5 2.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (AC-10).
- 3.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-
10 metileno)-3-(4-fluor-benzil)- tiazolidina-2,4-diona (AC-23).
- 4.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-nitro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-8).
- 15 5.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fenil-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-12).
- 6.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-cloro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-14).
- 20 7.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fluor-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-15).
- 8.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-
25 metileno)-3-[4-bromo-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona (AC-16).
- 9.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2-ona (AC-18).

10.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona (AC-28).

5 11.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona (AC-27).

12.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona (AC-26).

10 13.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, caracterizados pela rota sintética iniciar-se com a oxidação da 9-metil-acridina, preparada a partir da difenilamina, em acridina-9-carboxaldeído, seguindo-se uma condensação em meio alcalino com o cianoacetato de etila, para obtenção do composto ciano-acridina-9-il-acrilato

15 de etila, e a síntese da parte tiazolidínica da molécula por meio da benzilação ou da fenacilação da tiazolidina-2,4-diona seguida ou não da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo; e a preparação da parte imidazolidínica da molécula ser obtida pela benzilação da imidazonlina-2,4-diona seguida da tionação da posição 4 pelo pentassulfeto de fósforo ; e,

20 para os derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos a síntese iniciar-se com o éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, em presença de piperidina, e benzeno anidro como solvente, aquecendo-se o refluxo a uma temperatura de 110°C , durante cerca de 8 (oito) horas, e a guarda do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila em ambiente refrigerado por 12 (doze) horas em

25 temperatura constante de -1 até -2°C, e o éster cianoacridínico obtido ser purificado por cromatografia «flash» em sílica gel 60, conduzindo às tiazacridinas e imidazacridinas; e assim resultando nos produtos isolados, cuja fórmula bruta e os pontos de fusão são a seguir indicados :

30 5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E),
(AC24), C₂₄H₁₇N₂O₂S, F₂₁₃₋₂₁₄°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (Z), (AC10), C₂₄H₁₆ClN₂O₂S, F210°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-fluor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC23), C₂₄H₁₆FN₂O₂S, F200-202°C.

5 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-nitro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-8), C₂₅H₁₆N₃O₅S, F229-230°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fenil-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z), (AC-12), C₃₁H₂₁N₂O₃S, F172-174°C.

10 5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-cloro-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-14), C₂₅H₁₆ClN₂O₃S, F206°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-fluor-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-15), C₂₅H₁₆FN₂O₃S, F150-152°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-[4-bromo-(2-fenil-2-oxo-etil)]-tiazolidina-2,4-diona, (Z+E), (AC-16), C₂₅H₁₆BrN₂O₃S, F194-196°C.

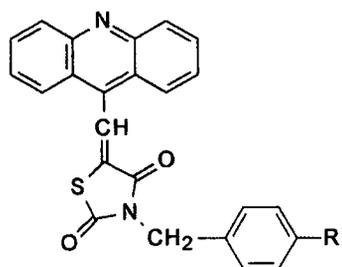
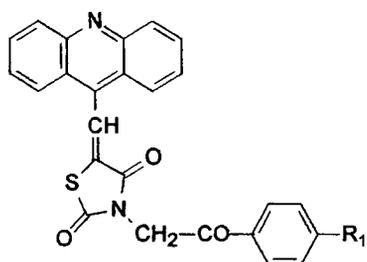
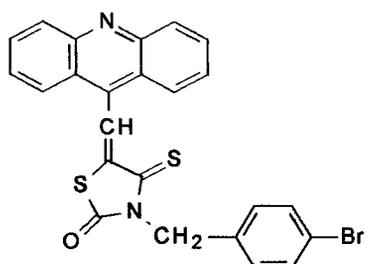
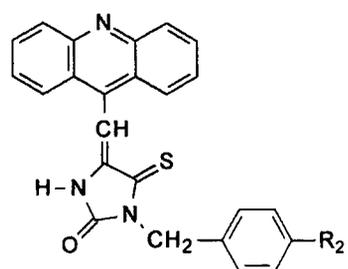
15 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-bromo-benzil)-4-tioxo-tiazolidina-2-ona, (Z), (AC-18), C₂₄H₁₆BrN₂O₂S, F213-215°C.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-benzil-4-tioxo-imidazolidina-2-ona, (Z), (AC-28), C₂₄H₁₈N₃O₂S, F270-272°C.

20 5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-cloro-benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona, (Z), (AC-26), C₂₄H₁₇ClN₃O₂S, F265°C com decomposição.

5-(acridina-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-4-tioxo-imidazolidina-2-ona, (Z), (AC-27), C₂₄H₁₇N₄O₃S, F213-214°C.

14.- **MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO**, como descritos nas reivindicações anteriores, 25 caracterizados por sua atividade antitumoral e anticarcinogênica e por serem administrados sistemicamente em adequadas composições e ou formulações farmacêuticas para terapia antitumoral.

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3****Fig. 4**

RESUMO

MOLÉCULAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E PROCESSO PARA SUA OBTENÇÃO

Síntese e identificação estrutural de novos compostos acridino-tiazolidínicos e acridino-imidazolidínicos com atividade antitumoral e seu uso terapêutico
5 como drogas antitumorais.