



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

(11) PI 0300997-1 B1

(22) Data do Depósito: 10/04/2003

(45) Data de Concessão: 03/04/2018



(54) Título: COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA

(51) Int.Cl.: C07D 277/34; C07D 417/06; A61K 31/427; A61P 3/10; A61K 31/426

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

(72) Inventor(es): IVAN DA ROCHA PITTA; MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA; SUELY LINS GALDINO; JACQUES HONORÉ AUGUSTIN BARBE

COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA

OBJETO DA INVENÇÃO

A presente invenção é relativa a compostos derivados arilidenotiazolidinadiônicos (ATDZs), que tiveram identificada ação hipoglicêmica e portanto aplicação e potencial uso terapêutico enquanto fármaco dotado de efeitos antidiabéticos.

ESTADO DA TÉCNICA

O *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. A longo prazo, as conseqüências do DM incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sangüíneos.

Segundo a classificação recomendada pela WHO - World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1999), são identificados: o DM tipo 1 que resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência a cetoacidose; 2) DM tipo 2 que resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina (resistência insulínica) e deficiência relativa de secreção de insulina.

A categoria "*outros tipos de DM*" contém várias formas de DM decorrentes de: a) defeitos genéticos funcionais da célula beta; b) defeitos genéticos na ação da insulina; c) doenças do pâncreas exócrino; d) endocrinopatias; e) fatores induzidos por fármacos e agentes químicos; f) infecções; g) formas atípicas de diabetes imuno-mediado; h) outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes; e i) diabetes gestacional.

As tiazolidinadionas (TDZs), também chamadas de glitazonas ou gitazonas, são conhecidas como sensibilizadores de insulina e têm sido desenvolvidas

e usadas clinicamente como agentes antidiabéticos (Iwata et al., Journal of Molecular Graphics and Modeling, 2001, v. 19, p. 536-542).

Foi observado que esses compostos atuam sobre o metabolismo da glicose, dos lipídios, nos níveis de insulina e foram usadas no tratamento de diabetes
5 melitus DM tipo 2 (Spiegelman, Diabetes 1998, v. 47, p. 507-514).

Por se apresentarem como uma nova classe de drogas sensibilizadoras de insulina periférica no DM tipo 2, valiosos trabalhos foram desenvolvidos no sentido de descobrir o seu mecanismo de ação.

Hoje sabe-se que o alvo molecular das tiazolidinadionas está associado a um
10 receptor nuclear denominado PPARg (peroxisome proliferator-activated receptor), Reginato e Lazar, TEM 1999, v. 10, n. 1, p. 9-13.

As tiazolidinadionas diminuem a resistência insulínica por realçar, nos tecidos, a ação da insulina em seus receptores; no entanto, são ineficazes quando se têm baixos níveis de glicose sérica na ausência de insulina
15 (Henry, Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1997, v. 26, p. 553-573). Em modelos animais portadores de DM tipo 2, as tiazolidinadionas reduzem, não apenas os níveis de glicose, mas também a insulina, os triglicerídeos e ácidos graxos a valores próximos da normalidade (Fujita et al., Diabetes
1983, v. 32, n. 9, p. 804-10; Sperncer e Markahm, Drugs, 1997, v. 54, p. 89-
20 101).

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

As substâncias obtidas conforme esta invenção compõem novas séries de derivados tiazolidínicos, 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas
25 substituídos na posição 5 do anel tiazolidínico por grupamentos benzilideno substituídos ou indolideno; todos com usos farmacológicos e efeitos anti-diabéticos.

Trata-se, assim, de nova serie de agentes antidiabéticos agonistas do PPARg, hormônio nuclear receptor.

A rota sintética utilizada para obter os compostos inventados inicia-se com a alquilação do anel tiazolidínico em posição 3 utilizando-se o cloreto de 4-metil benzila em presença de hidróxido de sódio como agente alcalino.

- 5 O 4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona é condensado com os ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila substituídos ou 2-ciano-3-(3-indol) acrilato de etila em presença de piperidina conduzindo aos derivados arilideno-tiazolidinadiônicos (ATDZs).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA

- 10 Os arilideno-tiazolidinadiônicos (ATDZs) foram avaliados em camundongos albinos suíços, machos ou fêmeas, de peso compreendido entre 20 e 30g de peso, portadores de diabetes experimental pela pirimidina-2,4,5,6-tetraona (aloxana).

- Os animais são inicialmente submetidos a jejum de 12 a 14 horas. Em seguida coloca-se o derivado ATDZ em suspensão de CMC (carboxi metil
15 celulose) 0,25% na concentração a ser testada. Os animais testemunhas recebem apenas a solução veículo. Após 1 (uma) hora da administração por via oral (V.O.) das drogas os animais são anestesiados com éter para coleta do sangue por punção no plexo retro-orbital, em presença de fluoreto de potássio. Os plasmas são obtidos por centrifugação, a 4500 rpm, duas
20 vezes de 15 minutos, a 4°C. A concentração de glicose plasmática é determinada pelo clássico método enzimático da glicose oxidase (Werner, Rey e Wielinger, Z. Anal. Chem. 1970, v.252, p.224-228). O efeito sobre a taxa de glicose plasmática de cada composto testado foi calculado em porcentagem em relação ao valor do grupo testemunha. Observa-se uma
25 redução aos valores nomais da glicose plasmática a partir do sétimo dia em doses variando entre 1 e 10 mg/Kg para os compostos testados.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Procedimento de preparação do 3-(4-metilbenzil)-tiazolidina-2,4-diona.

- 30 A uma mistura de tiazolidina-2,4-diona e etanol, adiciona-se hidróxido de potássio dissolvido em etanol. Deixa-se reagir a temperatura ambiente por

10

30 minutos. A mistura é filtrada e lavada em etanol. Obtém-se o sal de potássio da tiazolidina. Adiciona-se ao sal formado, DMF (dimetilformamida) e cloreto de 4-metil-benzil dissolvido em DMF. Após 45 minutos de reação, a mistura é filtrada e o resíduo, é tratado com éter dietílico. A 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, formada é purificada por cristalizações sucessivas em solvente apropriado. C₁₁H₁₁NO₂S, Rendimento 21 %, F 70-72°C.

Procedimento de preparação dos derivados 2-ciano-3-aril-acrilatos de etila.

- Em um balão introduz-se o aldeído substituído e o cianacetato 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-3-aril-acrilato de etila é purificado por cristalizações sucessivas ou por cromatografia "flash" em sílica gel 60.

Procedimento de preparação dos derivados 5-arilideno-3-(4-metilbenzil)-tiazolidina-2,4-dionas.

- 15 Pelo aquecimento da 3-(4-metilbenzil)-tiazolidina-2,4-diona, dissolvida em etanol anidro, com o éster 2-ciano-3-aril-acrilato de etila a uma temperatura de 80°C por 4 horas, precipitam-se os produtos finais, que são filtrados e purificados através de lavagens, cristalizações sucessivas ou cromatografia "flash" em sílica gel 60.

20 Comprovação estrutural:

- A comprovação das estruturas dos compostos sintetizados foi realizada pelos espectros de infravermelho registrados em aparelho IFS 66 Bruker, em 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 protons dos arilideno-tiazolidinadiônicos (ATDZs) preparados 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-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ2).

5-(4-hidroxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ3).

10 5-(2-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ4).
3-(4-metil-benzil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ5).

5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ6).
15 5-(3-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ7).
3-(4-metil-benzil)-5-(4-metil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ8).

20 5-(2-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ9).
5-(4-dimetilamino-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-
2,4-diona, (GQ10).

25 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ11).
5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ12).

5-(3-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ14).

5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ15).

5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-
tiazolidina-2,4-diona, (GQ16).

5-(2,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ17).

5 5-(3,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ18).

3-(4-metil-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ19).

10 5-(3-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ21).

5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-
tiazolidina-2,4-diona, (GQ22).

5-(4-fenil-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ23).

15 A presente invenção poderá ainda ser melhor compreendida através da
descrição feita a seguir e das figuras em anexo, onde a Fig. 1 representa a
fórmula geral dos compostos benzilideno-tiazolidinadiônicos.

O radical R corresponde aos substituintes: *para*-cloro (GQ2), *para*-hidroxi
(GQ3), *orto*-cloro (GQ4), *para*-metoxi (GQ5), *orto*, *para*-dimetoxi (GQ6),
20 *meta*-cloro (GQ7), *para*-metil (GQ-8), *orto*-bromo (GQ9), *para*-dimetil-amino
(GQ10), *para*-benziloxi (GQ12), *meta*-flúor (Q14), *para*-flúor (Q15), *orto*-
metoxi, *meta*-bromo (GQ16), *orto*, *para*-dicloro (GQ17), *meta*, *para*-dicloro
(GQ18), *para*-nitro (GQ19), *meta*-bromo (GQ21), *meta*-bromo, *para*-metoxi
(GQ22), *para*-fenil (GQ-23).

25 A Fig. 2 representa a fórmula do composto 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-4-
metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (GQ11). Estes compostos foram isolados
na configuração Z..

A nomenclatura IUPAC, o código do composto, sua formula bruta e os
pontos de fusão encontram-se especificados abaixo:

5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ2), C18H14ClNO2S, F182-184°C.

5-(4-hidroxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ3), C18H15NO3S, F194-196°C.

5 5-(2-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ4), C18H14ClNO2S, F114-116°C.

3-(4-metil-benzil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ5), C19H17NO3S, F133-135°C.

10 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ6), C20H19NO4S, F160-161°C.

5-(3-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ7), C18H14ClNO2S, F143-145°C.

3-(4-metil-benzil)-5-(4-metil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ8), C19H17NO2S, F139-141°C.

15 5-(2-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ9), C18H14BrNO2S, F109-111°C.

5-(4-dimetilamino-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-
2,4-diona, (GQ10), C20H20N2O2S, F178-180°C.

20 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ12), C25H21NO3S, F155-157°C.

5-(3-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ14), C18H14FNO2S, F159-161°C.

5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ15), C18H14FNO2S, F122-124°C.

25 5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-
tiazolidina-2,4-diona, (GQ16), C19H16BrNO3S, F145-147°C.

5-(2,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ17), C18H13Cl2NO2S, F139-141°C.

30 5-(3,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ18), C18H13Cl2NO2S, F153-154°C.

14

3-(4-metil-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ19), C₁₈H₁₄N₂O₄S, F189-191°C.

15

5-(3-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ21), C₁₈H₁₄BrNO₂S, F126-127°C.

5 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-
tiazolidina-2,4-diona, (GQ22), C₁₉H₁₆BrNO₃S, F180-181°C.

5-(4-fenil-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona,
(GQ23), C₂₄H₁₉NO₂S, F185-186°C.

10 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-
diona, (GQ11), C₂₀H₁₆N₂O₂S, F229-231°C.

Os derivados arilideno-tiazolidinadiônicos (ATDZs) apresentados nas Figuras
1 e 2, aqui referidas, foram sintetizados obedecendo aos procedimentos
experimentais descritos.

REIVINDICAÇÕES

- 1.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, agonistas do hormônio nuclear receptor PPAR γ , caracterizados por constituírem novas séries de derivados tiazolidínicos, 5-arilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas substituídos na posição 5 do anel tiazolidínico por grupamentos benzilideno substituídos ou indolideno, todos com usos farmacológicos e efeitos anti-diabéticos.
- 2.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ2).
- 3.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-hidroxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ3).
- 4.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(2-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ4).
- 5.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-metil-benzil)-5-(4-metoxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ5).
- 6.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ6).
- 7.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo

composto de fórmula 5-(3-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ7).

8.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-metil-benzil)-5-(4-metil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ8).

9.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(2-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ9).

10.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-dimetilamino-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ10).

11.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ11).

12.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ12).

13.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(3-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ14).

14.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ15).

15.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ16).

16.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(2,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ17).

17.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(3,4-dicloro-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ18).

18.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 3-(4-metil-benzil)-5-(4-nitro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ19).

19.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(3-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ21).

20.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(3-bromo-4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ22).

21.- **COMPOSTOS ARILIDENOTIAZOLIDINADIÔNICOS COM ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA**, conforme a reivindicação 1, acima, caracterizados pelo composto de fórmula 5-(4-fenil-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, (GQ23).

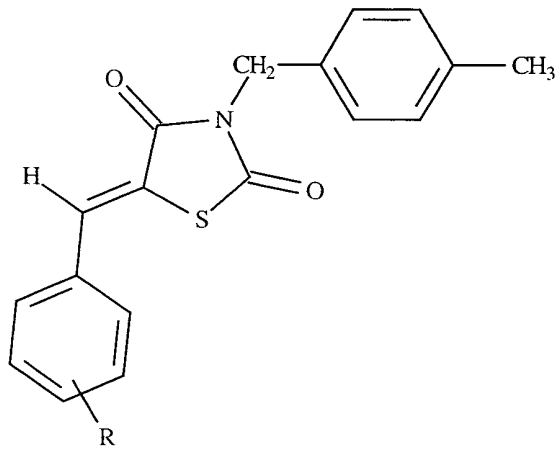


FIGURA 1

