

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS 5-BENZILIDENO-3-METIL-SULFONIL-BENZIL-2-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-4-ONA

LUIZ CARLOS APOLINÁRIO DA SILVA

RECIFE

2011

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS 5-
BENZILIDENO-3-METIL-SULFONIL-BENZIL-2-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-4-
ONA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Inovação Terapêutica
da Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Inovação Terapêutica, na área
de concentração Química Medicinal.

ORIENTADOR:

Profº Drº Ivan da Rocha Pitta

RECIFE

2011

Silva, Luiz Carlos Apolinário da

Desenvolvimento de novos agentes antiinflamatórios 5-benzilideno-3-metil-sulfonil-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona/ Luiz Carlos Apolinário da Silva. – Recife: O Autor, 2011.

100 folhas : il., fig., tab.

Orientador: Ivan da Rocha Pita

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências Biológicas, Inovação Terapêutica, 2011.**

Inclui bibliografia

1. Inflamação 2. Imidazolidinas 3. Antiinflamatório I. Título.

547.593

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2011-145

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO
TERAPÊUTICA

Reitor
Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

Vice-Reitor
Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

Diretor do Centro de Ciências da Saúde
José Thadeu Pinheiro

Vice-Diretor do Centro de Ciências da Saúde
Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica
Prof^a. Suely Lins Galdino

**Vice-Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Inovação
Terapêutica**
Prof^a. Ana Cistina Fernandes

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Apolinário, Luiz Carlos

Título: DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS
5-BENZILIDENO-3-METIL-SULFONIL-BENZIL-2-TIOXO-IMIDAZOLIDIN-4-
ONA

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Pernambuco
para obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 28/02/2011

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta

Instituição: UFPE

Assinatura:



Profª. Dra. Ana Cristina Lima Leite

Instituição: UFPE

Assinatura:



Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino

Instituição: UFPE

Assinatura:



A meus pais **Antônio Apolinário da Silva e Alda Peixoto Apolinário**

Aos meus irmãos **Luiz Cristiano e Andréa Cristina.**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que me deu saúde e sabedoria necessária para realização deste trabalho.

Ao Profº. e orientador Drº. Ivan da Rocha Pitta do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF/GPIT do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade concedida para desenvolver este trabalho;

A Prof. Dra Suely Lins Galdino do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF/GPIT do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade concedida para o desenvolvimento deste trabalho.

A professora e amiga Maria do Carmo Alves de Lima pela oportunidade concedida, sua maneira carinhosa de ensinar e incentivar nos momentos mais precisos.

A todos os amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF/GPIT) do Departamento de Antibióticos (UFPE), Micheline, Ricardo , Manuela, Cleiton, Breno, Anekécia, Fabiana, e em especial a Aracelly. A todos pelos momentos de alegria e companherismo.

A Ricardo Oliveira e Eliete Barros, da Central de Química Analítica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pela realização dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio;

A todos os meus familiares que sempre me apoiaram. A todos, que de alguma forma, contribuíram de maneira direta ou indireta para minha formação acadêmica e concretização deste trabalho.

“Mesmo desacreditado e ignorado por todos,
não posso desistir, pois pra mim, vencer é
nunca desistir.”

(Albert Einstein)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Síntese de Prostaglandinas	24
Figura 2	Alguns Derivados do Colesterol	26
Figura 3	Alguns Fármacos Antiinflamatórios Não Esteroides	28
Figura 4	Tiazóis, isotiazóis, tiadiazóis	31
Figura 5	AINES Seletivos Para a COX-2	31
Figura 6	(a) Hidantoína (imidazolidina-2,4-diona), (b) 2-Tioxo-imidazolidin-4-ona, (c) 4-Tioxo- imidazolidin-2-ona e (d) Imidazolidina-2,4-ditiona	35
Figura 7	Ordem crescente de acidez dos derivados imidazolidinicos	36
Figura 8	Estruturas de cátions hidantoínicos	36
Figura 9	Obtenção do 5 isopropileno-2,4-ditioxo-imidazolidina a partir da 2,4-ditioxo-imidazolidina e acetona	37
Figura 10	Imidazolidina-2,4-diona derivada da reação de uréia com composto carbonilado	39
Figura 11	Derivados da imidazolidina-2,4-diona obtidos pela reação de Read	40
Figura 12-	5,5-Difenil-hidantoína	42
Figura 13 -	Derivados imidazolidinicos com atividade antibiótica	43
Figura 14 -	Derivado 3-benzil-5-(4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	43

Figura 15 -	Derivados imidazolidinicos com atividade biológica	44
Figura 16 -	Derivado imidazolidinico 5-(benzilideno)-3-(4-fluor-benzil) substituidos com atividade antiinflamatória	44
Figura 17-	Derivado imidazolidinico com atividade antiinflamatória	45
Figura 18 -	Estrutura geral dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)	52
Figura 19 -	Estrutura geral dos derivados intermediarios da série 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-diona (LPSF/NN)	53
Figura 20-	Estrutura Geral dos Derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (LPSF/NN)	53
Figura 21-	Projeção ORTEP-3 da molécula, mostrando a numeração dos átomos elipsóides e deslocamento ao nível de probabilidade de 50%	62
Figura 22-	Cristalografia do LPSF/NN-3	66
Figura 23-	Empacotamento Cristalino Projetado na Direção do Eixo Cristalográfico [A]	66
Figura 24-	Espectro de infravermelho em pastilha de KBr do LPSF/NN-312	74
Figura 25-	Ressonância Magnética Nuclear do LPSF/NN 308	75
Figura 26-	Superposição das soluções de <i>docking</i> para as 7 imidazolidinas	78
Figura 27-	Visão detalhada da superposição (Figura 26)	78
Figura 28-	Solução de docking para a molécula NN-308 (modelo stick)	79
Figura 29-	Solução de docking para a molécula NN-309	80

	(modelo stick)	
Figura 30-	Solução de docking para a molécula NN-311	81
(modelo stick)		
Figura 19-	Ressonância Magnética Nuclear do LPSF/NN 319	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Inibidores Não Seletivos Para as Cicloxygenases	29
Tabela 2 -	Distâncias Interatômicas	64
Tabela 3 -	Interações de Hidrogênio (Å, °)	65
Tabela 4 -	Tabela com as interações intermoleculares	82

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Primeira rota sintética de imidazolidina-2,4-diona	38
Esquema 2 -	Síntese de derivado da imidazolidina-2,4-diona a partir de uréia e composto carbonilados	39
Esquema 3 -	Síntese de Biltz	39
Esquema 4 -	Síntese de derivado imidazolidínico a partir de composto carbonilado, KCN e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	40
Esquema 05-	Reação de Knoevenagel de imidazolidina-2,4-diona	41
Esquema 06-	Reação de N-alquilação com reagentes eletrofílicos	41
Esquema 07-	Rota sintética dos derivados da série 5-benzili-	51

deno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-oná (LPSF/NN)	
Esquema 08- Mecanismo reacional dos ésteres 2-ciano-3-fenil-	54
Acrilatos de etila	
Esquema 09- Mecanismo de reação dos derivados da série 5-benzili-	58
deno- 2-tioxo-imidazolidina-4-oná (LPSF/NN)	
Esquema 10- Mecanismo de <i>N</i>-alquilação dos derivados da série	68
3-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-oná	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Antiinflamatórios não esteróidais
AA	Àcido araquidônico
CCD	Cromatografia em camada delgada
º C	Graus Celsius
cNOS	Óxido nítrico sintase constitutiva
COX	Cicloxygenase
cGCR	Receptor glicocorticóide citosólico alfa
D	Dubleto
Dd	Duplo dubleto
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
GPIT	Grupo de Pesquisa em Inovação Terapêutica
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase indutiva
IV	Infravermelho

J	Constante de deslocamento
LPSF	Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos
LT	Leucotrienos
LOX	Lipoxigenase
M	Multipletos
NOS	Óxido nítrico sintase
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
PPAR	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma
PG	Prostaglandina
P.A.	Para análise
Rdt.	Rendimento
Rf.	Razão de frente
RMN H¹	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
SN₂	Substituição nucleofílica de segunda ordem
T	Tripleto
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1-INTRODUÇÃO	19
2- REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1. A Fisiologia da Inflamação	22
2.2. Mediadores do Processo Inflamatório	23
2.3. Antiinflamatórios utilizados na terapêutica	26
2.4. Anti-inflamatórios Não-Esteróidais (AINES)	27
2.5. Contribuição da química medicinal no desenvolvimento de novos fármacos antiinflamatórios	32
2.6. Imidazolidina	34
2.6.1. Química das Imidazolidinas	34
2.6.2. Reatividade das Imidazolidinas	36
2.6.3. Obtenção das Imidazolidinas	38
2.6.4. Obtenção de derivados Imidazolidincos	41
3. OBJETIVOS	47
3.1. Objetivo geral	47

3.2. Objetivos específicos	47
4. PARTE QUÍMICA	49
4.1. MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1.1. Equipamentos	49
4.1.2. Reagentes e Solventes	49
4.2- Metodologias de Síntese	51
4.2.1- Método Geral de Síntese dos Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)	52
4.2.2- Método Geral de Síntese dos Derivados intermediários 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidína-4-oná (LPSF/NN)	52
4.2.3-Método Geral de Síntese dos Derivados Finais 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (LPSF/NN)	53
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.1- Mecanismos de Síntese	54
5.1.1- Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)	54
5.1.2. Derivados Intermediários 5-benzilidenicos-2-tioxo-imidazolidinico-4-oná (LPSF/NN)	58
5.1.2.3. Raio X- Anáise Cristalográfica	61
5.1.3. Derivados Finais 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidina-4-oná (LPSF/NN)	67
5.2. Dados Experimentais	68
6. Estudo de Modelagem Molecular	77
6.1. Metodologia	77

6.2. Resultados e Discussão	77
7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	84
8. REFERÊNCIAS	86

RESUMO

A inflamação representa uma complexa mobilização dos sistemas de defesa celular e humoral do organismo, com participação vascular e hormonal. As enzimas ciclooxygenase e lipoxigenase são enzimas que transforma o ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, também denominados eicosanóides, logo substâncias com capacidade de inibir a ação dessas enzimas, tornam-se antiinflamatórios. Entre essas substâncias estão os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), onde seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da produção de prostaglandinas. Tendo em vista que os agentes disponíveis no mercado não possuem a capacidade de resolução plena da patologia inflamatória e estão sempre associados a efeitos gastro-irritantes e nefro-tóxicos. Surge a necessidade da procura por fármacos que proporcionem um tratamento mais eficaz e seguro. Derivados imidazolidinicos se destacam por pertencerem a uma classe de compostos com atividade biológica comprovada, vários produtos naturais e sintéticos contêm esse heterociclo em suas estruturas. Com base na importância dessas moléculas planejamos a síntese da série 5-benzilideno-3-(4-metilsulfonilbenzil)-2-tioxo-imidazolina-4-ona intencionando desenvolver novas moléculas potencialmente ativas na resposta inflamatória, como também analisar a estrutura conformacional dos representantes dos novos derivados imidazolidinicos, e realizar o estudo de docking na proteína PPAR γ . Os compostos foram obtidos em três etapas, utilizando quantidades equimolares. Os ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila foram obtidos a partir de uma reação de condensação com aldeídos aromáticos. Já as series 5-benzilidenico-2-tioxo-imidazolidin-4-onas foram obtidas reagindo os ésteres formados anteriormente, com a 2-tioxo-imidazolidin-4ona em quantidades equimolares, utilizando como base a piperidina (adição de Michael). Por fim a serie 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas foram obtidas através de uma reação de *n*-alquilação. Os compostos finais apresentaram rendimentos acima de 38%, tendo suas estruturas químicas devidamente comprovadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, infravermelho e espectrometria de massas. O estudo de docking realizado na proteína PPAR γ , utilizando o programa gold 4.0, sugere que os derivados imidazolidinicos em estudo apresentam ação agonista no PPAR γ . Foi observado que o derivado 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-311) foi o que apresentou o melhor resultado de docking no PPAR γ . Nesse Estudo ficou evidenciado que o grupo sulfona (O=S=O) juntamente com o anel imidazolidinico dos derivados obtidos é de fundamental importância para tal atividade, comprovado pelas ligações desses com o sítio ativo do receptor.

Palavras-Chave: Inflamação, imidazolidinas, antiinflamatório.

ABSTRACT

Inflammation represents a complex mobilization of systems of cellular and humoral defense of the body with hormonal and vascular involvement. The lipoxygenase and cyclooxygenase enzymes are the ones that convert arachidonic acid into prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes, also called eicosanoids. Then substances with ability to inhibit the action of these enzymes become inflammatory. Among these compounds are nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIs), that its action mechanism is based on the inhibition of prostaglandin production. Given that the commercially available agents do not have the ability to full resolution of inflammatory pathology and are always associated with gastro-irritant effects and nephro-toxic, it comes the need to search for drugs that provide a more efficient and secure treatment. Imidazolidine derivatives are distinguished by belonging to a class of compounds with proven biological activity, several natural and synthetic products contain this heterocyclic ring in their structures. Based on the importance of these molecules we planned the synthesis of the series 5-benzylidene-3-(4-methyl-sulphonyl-benzyl)-2-thioxo-imidazoline-4-one intending to develop new molecules potentially active in the inflammatory response and also analyze the conformational structure of the representatives of new imidazolidine derivatives, and perform the docking study on PPAR γ protein. The compounds were obtained in three stages, using equimolar amounts. Esters 2-Cyan-3-phenyl-acrylates were obtained from a condensation reaction with aromatic aldehydes. Already the series 5-benzylidene-2-Thioxo-imidazolidine-4-ones were obtained by reacting the esters formed previously with a 2-Thioxo-imidazolidine-4ona in equimolar quantities, using as the base piperidine (Michael addition). Finally the series 5-benzylidene-3-(4-methyl-sulphonyl-benzyl)-2-Thioxo-imidazolidine-4-ones were obtained by a reaction of *n*-alkylation. The final compounds showed efficiency above 38% and had their chemical structures duly attested by nuclear magnetic resonance spectroscopy of hydrogen and carbon, infrared and mass spectrometry. The docking study performed in PPAR γ protein, using the software gold 4.0, suggests that the imidazolidine derivatives studied exhibit the PPAR γ agonist. It was observed that the derivative 5 - (4-benzyloxy-benzylidene) -3 - (4-methyl-sulphonyl-benzyl)-2-Thioxo imidazolidine-4-one (LPSF/NN-311) showed the best results docking in PPAR γ . In this study it was shown that the sulfonate group (O = S = O) together with the imidazolidine ring of the derivatives obtained has fundamental importance to such activity as evidenced by these links with the active site of the receptor.

Keywords: Inflammation, Imidazolidine, anti-inflammatory.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória é uma reação estereotipada, homeostática e geralmente benéfica do organismo a uma lesão. Quando o processo inflamatório é excessivo, aberrante ou prolongado, pode causar destruição do tecido, surgindo à necessidade da utilização de um fármaco antiinflamatório (CRAIG & STITZEL, 1994). Caso não seja resolvido ou esteja descontrolada, a cascata inflamatória pode promover o desenvolvimento de doenças tais como: asma crônica, artrite reumatóide, esclerose múltipla e psoríase (DAVID, 2006). Essas doenças se tornaram um importante problema de saúde pública, pois estão frequentemente associadas à complicações que comprometem a produtividade e qualidade de vida do indivíduo, além de envolver altos custos no seu tratamento.

Com tantas enzimas envolvidas na síndrome inflamatória há sempre moléculas chaves que podem servir de alvos para ação de agentes antiinflamatórios. A estratégia seria utilizar esses fármacos pela ação de antagonizar ou neutralizar a via inflamatória. A maior parte dos agentes disponíveis no mercado são antagonistas de mediadores endógenos pró-inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e histamina. Os alvos envolvem o receptor H1 para histamina, as enzimas ciclooxigenase (COX 1 e 2), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o receptor para os cisteinil leucotrienos C4 e D4 (DAVID, 2006).

Apesar de figurarem na categoria de medicamentos mais vendidos no mundo, a segurança dos antiinflamatórios não esteroidais (AINE) ainda não é consenso entre médicos e pesquisadores. A principal limitação dos AINES clássicos reside na incidência de efeitos gastro-irritantes e, menos frequentemente, nefro-tóxicos, resultantes do mecanismo de ação desta classe de agentes terapêuticos, que atuam inibindo a biossíntese de prostaglandinas (LAGES *et al.*, 1998). Desta maneira, a busca por antiinflamatórios que sejam eficazes na reversão das doenças sistêmicas e crônicas é de extrema importância. Neste contexto, em meados dos anos 90, os inibidores da COX 2 surgiram como fármacos revolucionários. Pois acreditava-se que a COX 2 era uma enzima predominantemente induzida nos processos inflamatórios,

constituindo um alvo excelente para ação de substâncias com ação antiinflamatória (FLOWER, 2003). Entretanto, ao contrário do que se pensava, a COX 2 também é uma enzima constitutiva, que desempenha papel fundamental na homeostase sanguínea, através da produção de prostaciclina, que promove dilatação dos vasos sanguíneos e inibição da agregação plaquetária (ARAUJO, 2005).

Ao longo desses anos, a descoberta de alvos para combate aos processos inflamatórios vem sendo ampliados de forma exponencial. Hoje diversos mediadores já possuem suas estruturas elucidadas e apresentam inibidores seletivos. Como exemplo, podem ser citados os cisteinil leucotrienos, que possuem antagonistas no mercado (zafirlucaste e montelucaste) que tem ação eficaz no combate à asma (GOODMAN & GILMAN, 2005). Também já existem inibidores da aldose redutase como o sorbinil, agonistas de receptores de ativadores da proliferação de peroxissomos (PPAR) também podem atuar no controle da inflamação, especialmente na modulação da produção de mediadores inflamatórios (BOKYUNG, 2006). De acordo com os relatos de Santos em 2005 e Zhao em 2008, os derivados imidazolidínicos vem se mostrando uma classe de moléculas bastante promissora na ação antiinflamatória, por modular a produção de mediadores da inflamação.

Dessa forma, a necessidade da Química Medicinal na busca por novos fármacos antiinflamatórios se traduz em inúmeros estudos. A síntese e avaliação biológica de diversos compostos heterocíclicos com propriedades antiinflamatórias representa perspectivas positivas como alternativa para terapias mais eficazes. O presente trabalho teve como metas a descrição da síntese, a comprovação estrutural de novos derivados imidazolidínicos, além da modelagem molecular, onde foi possível avaliar a contribuição de alguns substituintes, em principal o grupo sulfona (O=S=O), nas novas imidazolidinas.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. A Fisiologia da Inflamação

O processo inflamatório envolve uma série de fenômenos que podem ser desencadeados por vários estímulos como por exemplo: agentes infecciosos, isquemia, interações antígeno-anticorpo e lesão térmica ou provocadas por outros agentes físicos. Cada estímulo provoca um padrão característico de resposta, que representa uma variação relativamente pequena (GOODMAN & GILMAN, 2005). Muitos dos eventos individuais são controlados por citocinas ou outras moléculas denominadas mediadores da inflamação. As vias particulares e os eventos que ocorrem durante uma resposta inflamatória dependem de numerosos fatores, incluindo a natureza do estímulo deflagrador. O resultado da resposta pode ser benéfico, deletério ou ambos (PARSLOW, 2004).

A resposta inflamatória é composta de um grande número de mediadores químicos, células e mudanças fisiológicas que permitem a migração de leucócitos para o tecido lesado ou infectado, com o objetivo central de excluir e/ou paralisar o estímulo provocador do fenômeno e reparar o tecido lesionado (BANNENBERG *et al.*, 2005). As respostas inflamatórias ocorrem em fases diferentes, cada qual aparentemente mediadas por mecanismos diversos (GOODMAN & GILMAN, 2005).

A reação imediata ao agente agressor se desenvolve em poucos instantes e pode durar de poucos minutos a alguns dias. Em uma resposta inflamatória aguda típica, ocorre um aumento inicial na exsudação de proteínas, leucócitos polimorfonucleares, que se acumulam no tecido, sendo os neutrófilos as primeiras células a chegarem ao local inflamado; isso ocorre devido à sinalização produzida por macrófagos. Este mecanismo inicia-se com a adesão dos leucócitos às células do endotélio vascular e posterior migração para os tecidos, por diapedese. Nesse tipo de inflamação os fagócitos liberam substâncias imunomoduladoras e mediadores de proteção ao tecido (LEY *et al.*,

2007). Quando o organismo perde o controle sobre esse mecanismo, a resposta se torna desregulada, evoluindo para um outro tipo de resposta denominada de inflamação crônica, ocasionando contínuos danos teciduais e, desta forma, podendo evoluir de uma inflamação crônica para uma neoplasia maligna (MANTOVANI & BALKWILL, 2001; LU *et al.*, 2006).

A resposta inflamatória está presente em inúmeras enfermidades. Entre elas, destaca-se a pancreatite aguda, indicada como um dos principais problemas de saúde que pode se manifestar sob forma grave, com altos índices de mortalidade. A artrite reumatóide também merece realce, uma vez que atinge milhões de pessoas no mundo. Ambas as enfermidades envolvem altos índices de complicações juntamente com a alta expressividade da inflamação aguda e crônica (MACHADO *et al.*, 2002; BELIZÁRIO, 2006; YAMANARI *et al.*, 2007). Sendo no câncer, que inflamação tem ganhado interesse dos pesquisadores, uma vez que altera a qualidade de vida dos portadores de câncer chegando a atingir índices de 70 a 100% desses pacientes (TSENG *et al.*, 2005; SCHUBERT *et al.*, 2007).

2.2. Mediadores do Processo Inflamatório

As citocinas são um grupo diversificado de peptídos e glicoproteínas de sinalização intercelular. Cada uma citocina é secretada por tipos celulares específicos em resposta a uma variedade de estímulos (PARSLOW, 2004). Essa classe de substância foi dividida em algumas superfamílias: as interleucinas, as quimiocinas, os interferons, os fatores de crescimento e de necrose tumoral. As citocinas estão amplamente envolvidas na inflamação, entre as citocinas que controlam a resposta inflamatória, ou seja, citocinas pró-inflamatórias, prevalecem a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 8 (IL-8) e o Fator de necrose Tumoral (TNF- α) (PINNA *et al.*, 2004). A produção de eicosanóides está condicionada a presença de um estímulo, sendo estas substâncias uma das mais investigadas no processo inflamatório (CHEN *et al.*,

2006). A síntese desses mediadores é limitada pela liberação do ácido araquidônico através da ação da fosfolipase A₂.

A síntese se inicia por meio da fosfolipase A₂ resultando em duas principais vias metabólicas: a via das lipoxigenases (LOX), que resultará nos leucotrienos; e a via das cicloxigenases (COX), que resultará na COX 1 e COX 2 (Figura 01) (HILÁRIO *et al.*, 2006; MOREAU *et al.*, 2006).

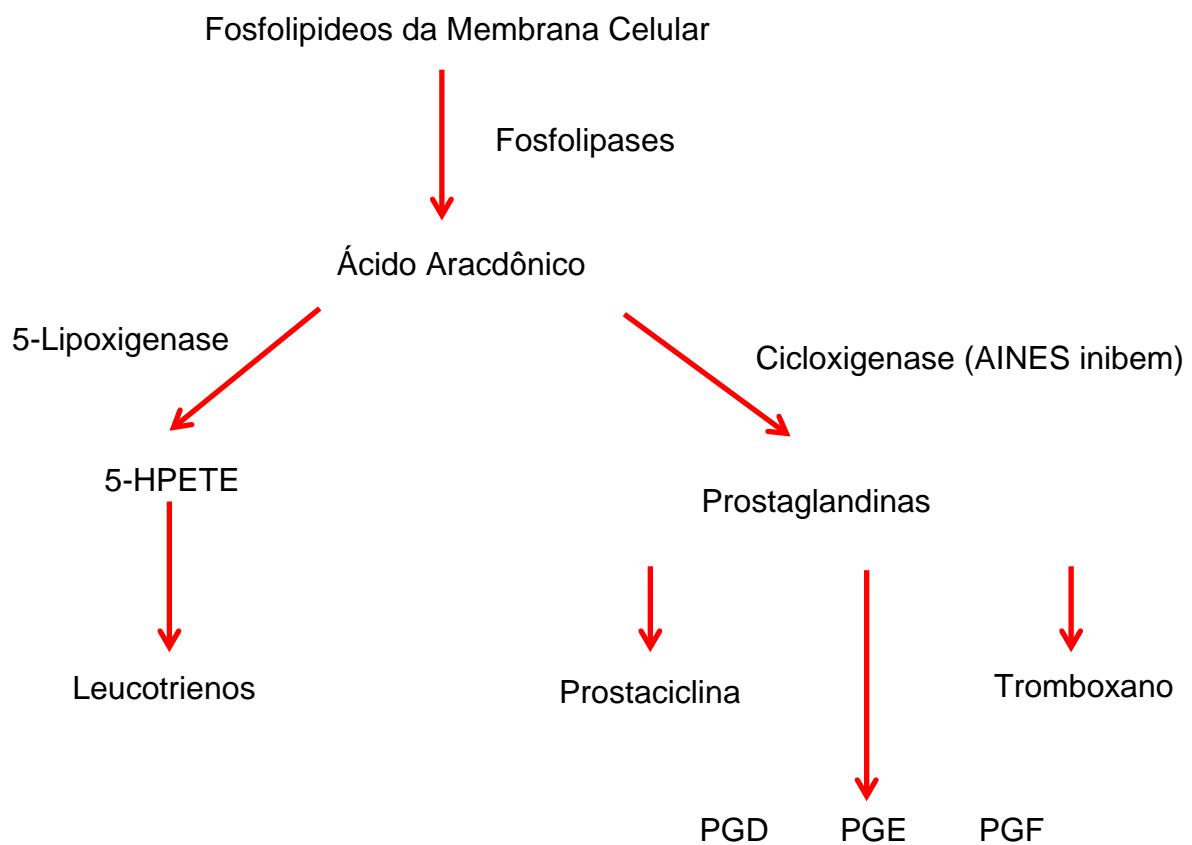


Figura 01: Síntese de Prostaglandinas

A enzima cicloxigenase (COX) possui três isoformas e está presente nas células fazendo parte de sua constituição. Mas se conhecem bem apenas duas isoformas das cicloxigenases: a cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), porém com atividades químicas diferentes. A COX-1 está envolvida com a produção prostaglandinas (PGs) que tem importância fundamental na regulação de alguns processos fisiológicas, como a proteção gástrica, e a COX-2 que está relacionada à produção de prostaglandinas (PGs) desencadeadoras

da inflamação (VIGORITA *et al*, 2003; OTTANÀ *et al*, 2005). Estando de acordo com MÉRIC e colaboradores em 2006, a COX-2 também tem envolvimento na patologia maligna do câncer, pois expressa atividade antiapoptótica aumentando o numero de células malignas.

O produto dessas enzimas (COX-1 e COX-2) varia em cada célula; nos macrófagos há produção da prostaglandina E₂ (PGE₂), nos mastócitos PGD₂, e PGI₂ no endotélio vascular. A PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α} e tromboxano A₂ são os principais produtos da via das ciclooxygenases. (PARSLOW, 2004).

Como produtos das lipoxigenases estão os leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄ que são os principais metabólitos liberados pelos mastócitos nas mucosas. O LTB₄ é um potente quimioatraente. Os outros três são ditos substâncias da reação lenta da anafilaxia. Induzem contração da musculatura lisa, brônquica e secreção de muco nas vias aéreas, desempenhando importante papel na gênese dos distúrbios alérgicos (PARSLOW, 2004).

Outro fator importante relacionado à inflamação são os receptores ativadores da proliferação dos peroxisomos (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR), por serem receptores nucleares que desempenham papel importante na regulação e controle do desenvolvimento da inflamação. Possuem subfamílias como PPAR α , envolvido na oxidação de ácidos graxos em tecidos como fígado, rins, coração e tecido adiposo. O PPAR δ que desempenha importante papel na homeostasia energética, termogênese e β -oxidação de ácidos graxos. E o PPAR γ que é expresso em tecido adiposo e em macrófagos, funcionando como um regulador da diferenciação celular. PPARs vêm sendo propostos como potenciais alvos para agentes terapêuticos no combate de varias patologias, dentre elas as síndromes metabólicas relacionadas à inflamação, como a aterosclerose (HONG, 2008).

2.3. Antiinflamatórios Utilizados na Terapêutica

Apesar de ser um processo importante envolvido na defesa do organismo, a inflamação está presente em estímulos dolorosos e crônicos havendo a necessidade de tratamento terapêutico. São utilizados na terapêutica vários grupos de medicamentos antiinflamatórios. Dentre eles, são os glicocorticóides que exercem os mais potentes efeitos antiinflamatórios, porém são observados efeitos colaterais que comprometem o sistema imune quando a terapia é crônica, diminuindo assim seu uso (CARVALHO *et al.*, 2004).

Alguns fármacos sintéticos são mostrados abaixo (figura 2), como por exemplo, a dexametasona e a prednisona (DEVLIN, 1998).

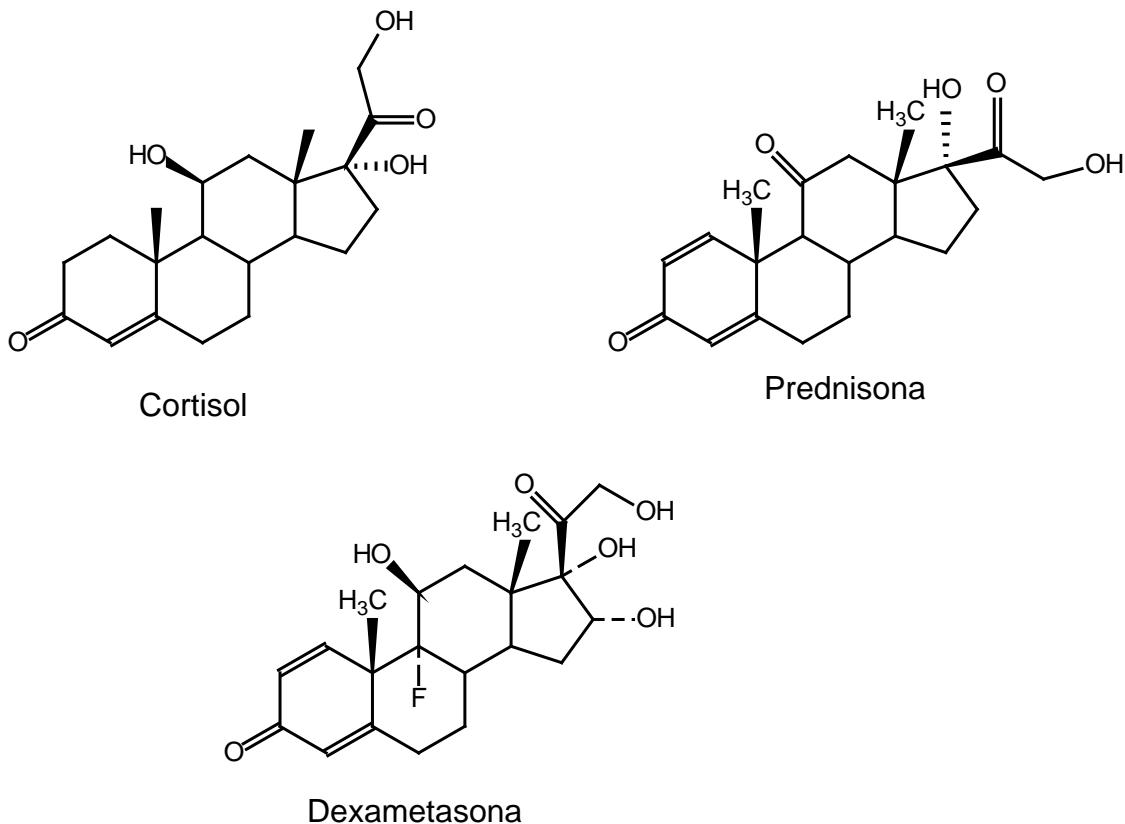


Figura 02: Alguns derivados do colesterol

Os glicorticóides possuem excelente ação antiinflamatória, já que inibem as fosfolipase A2, diferente dos outros fármacos utilizados na terapêutica dessa patologia, que agem em outro local. Os glicorticóides embora sejam fármacos relativamente baratos, e com bons resultados, seu uso em doses mais elevadas e/ou longos períodos de tempo provoca reações adversas, tais como efeitos indesejados sobre metabolismo (diabetes), tecido ósseo (osteoporose), músculo (miopatia), olhos e pele (SCHACKE *et al.*, 2002).

2.4. Anti-inflamatórios Não-Esteróidais (AINES)

Menos potentes que os glicocorticoides, porém com o número de classes bastante ampliado, está o grupo dos antiinflamatórios não esteróidais (AINES). Esses fármacos possuem propriedades analgésica, antitérmica, antiinflamatória, e antitrombótica, por inibição da síntese de prostaglandinas, substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório (WANNMACHER & BREDEMEIER, 2004).

A história desses fármacos tem início com o efeito medicinal da casca do salgueiro, conhecida há vários séculos. O princípio ativo consiste na salicilina (Figura 3), que foi isolada pela primeira vez por Leroux, em 1829. Depois de submetida à hidrólise, a salicilina se converte em ácido salicílico. Em 1893, o químico alemão Félix Hoffman, produziu o ácido acetilsalicílico baseando-se em um trabalho de Gerhart. Depois de demonstrado os efeitos antiinflamatórios desse composto, Dreser, em 1899, o introduziu na medicina (GOODMAN & GILMAN, 2005). Desde então, várias classes semelhantes de antiinflamatórios foram introduzidas no mercado. Sendo a Aspirina® como protótipo dos AINES, tornaram-se os fármacos mais largamente prescritos pela clínica médica (GADDI *et al.*, 2004).

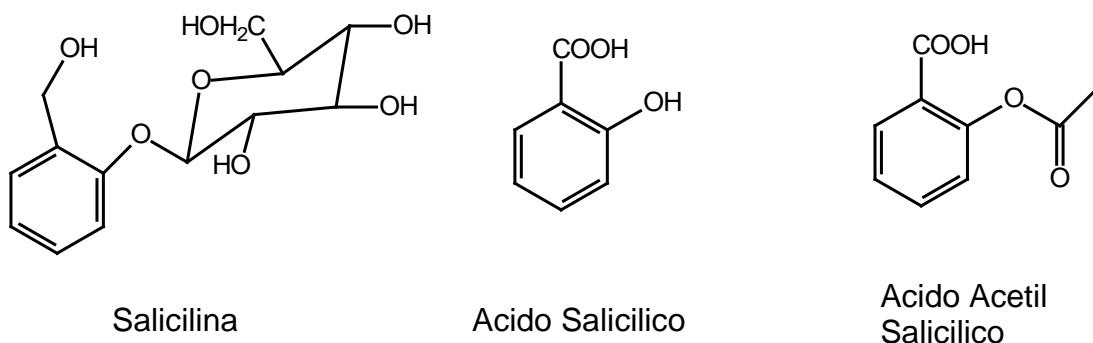


Figura 03: Alguns Fármacos Antiinflamatórios não esteroides

Desde a descoberta da Aspirina[®], em 1893, os AINES tornaram-se as drogas mais utilizadas por todo o mundo. De acordo com Ribeiro em 2005, só neste ano foram cerca de 70 milhões de prescrições e mais de 30 bilhões de comprimidos de venda livre comercializados anualmente, e com mais de 30 milhões de pessoas que os consumiram, movimentando um mercado de US\$ 10 bilhões de dólares anuais e que cresce a taxas superiores a 20% ao ano. Se confirmada as expectativas de Ribeiro em 2005, esses números nos dias atuais estarão duplicados.

Todos esses números são resultados de um amplo espectro terapêutico como analgésicos, antiinflamatórios, antipiréticos e profiláticos para doenças cardiovasculares (DUBOIS *et al.*, 1998; GADDI *et al.*, 2004).

No entanto, o mecanismo de ação desses fármacos só foi elucidado em 1971. O autor da descoberta foi John Vane, que foi laureado com o prêmio Nobel, ao propor que os antiinflamatórios semelhantes à Aspirina[®] suprimem a inflamação através da inibição das cicloxigenases. (VANE *et. al.*, 1996, FURST, 1999). Entretanto, se observa que inibindo a COX de forma aleatória (não seletiva) pode acarretar vários efeitos colaterais e também o desvio do metabolismo dos AA para a via da 5-lipoxigenase (5-LOX) (ASAKO *et. al.*, 1992)

Na tabela 1 alguns dos AINES mais usados na terapêutica da inflamação são apresentados.

Tabela 1. Alguns inibidores não seletivos para as cicloxygenases

Classe química	Composto	Estrutura Química
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	
Derivados do ρ -aminofenol	Paracetamol	
Ácido indolacético	Indometacina	
Ácidos heteroaril acéticos	Diclofenaco	
Ácidos arilpropiônicos	Ibuprofeno	
Ácidos enólicos	Piroxicam	
Alcanonas	Nabumetona	

Devido ao exacerbado número de efeitos adversos provocados pelos AINES tradicionais, a pesquisa farmacêutica enfrentava um grande desafio na procura de compostos que atuassem na inflamação aguda e crônica (SCHENONE *et al.*, 2006).

Com esse objetivo é que na década de 1990, foram introduzidos no mercado os inibidores específicos para a COX-2, exibindo à classe farmacêutica uma saída para reduzir os efeitos adversos causados pelos AINES tradicionais. A criação dessa subclasse de medicamentos se baseava na recente descoberta de que a COX-1 seria uma enzima constitutiva e a COX-2 uma enzima induzida durante a resposta inflamatória (CELOTTI & LAUFER, 2001; ARAÚJO *et al.*, 2005; RAO *et al.*, 2005).

Dessa forma, os inibidores seletivos da COX-2 (Coxbs), se converteram em medicamentos largamente utilizados na terapêutica para doenças inflamatórias crônicas, com diminutivos efeitos tóxicos ao intestino e às funções gástricas (BARREIRO *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2006).

Os Coxbs possuem tal seletividade devido à sua estrutura molecular, pois bloqueam o canal da COX-2, porém exercem pouco efeito sobre o canal da COX-1. Estudos têm relacionado esse efeito ao substituinte SO₂Me na posição *para* de um dos anéis arílicos (RANG *et al.*, 2005; CHEN *et al.*, 2005). A presença do grupo SO₂CH₃ na posição *para* de alguns compostos como tiazóis, isotiazóis, tiadiazóis, foram descritos como potentes inibidores seletivos da COX-2, (Figura 04) (LEVAL *et al.*, 2000).

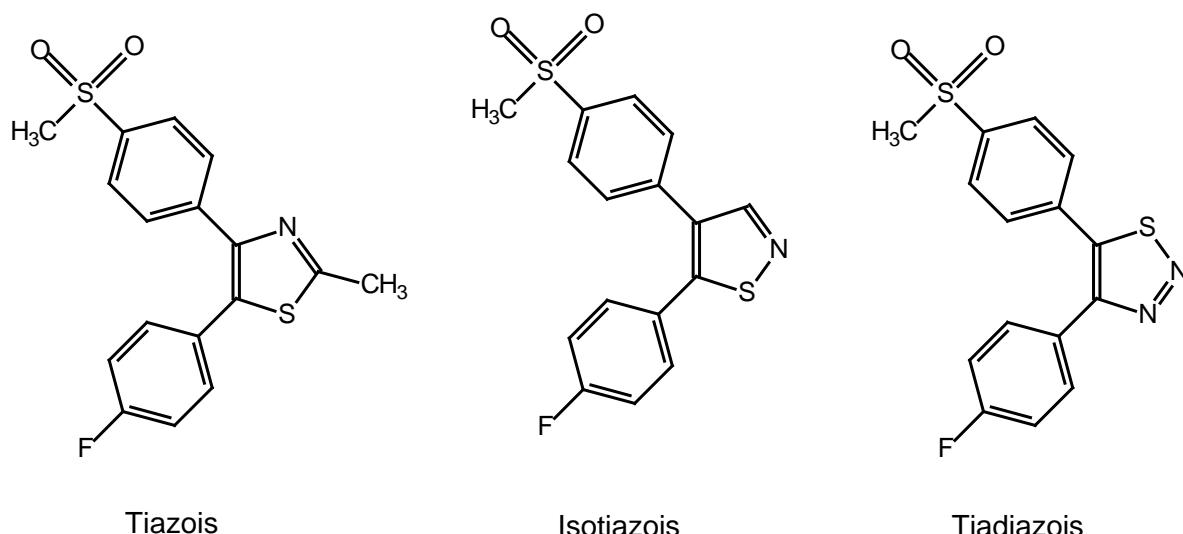


Figura 04: Tiazóis, isotiazóis, tiadiazóis, (LEVAL et al.,2000).

Ottanà e colaboradores (2005) sintetizaram inibidores da COX-2, os quais apresentaram seletividade na sua ação antiinflamatória e uma boa atividade analgésica, mostrando-se também com um bom perfil de segurança. Foram observados também efeitos de outros grupos Cl, OCH₃, SCH₃.

O grupo SO₂CH₃ é encontrado na estrutura de alguns Coxbs já utilizados na clínica, sobre o anel arílico na posição *para* (figura 05), dentre eles o etericoxib e o rofecoxib (OTTANA et al., 2005)

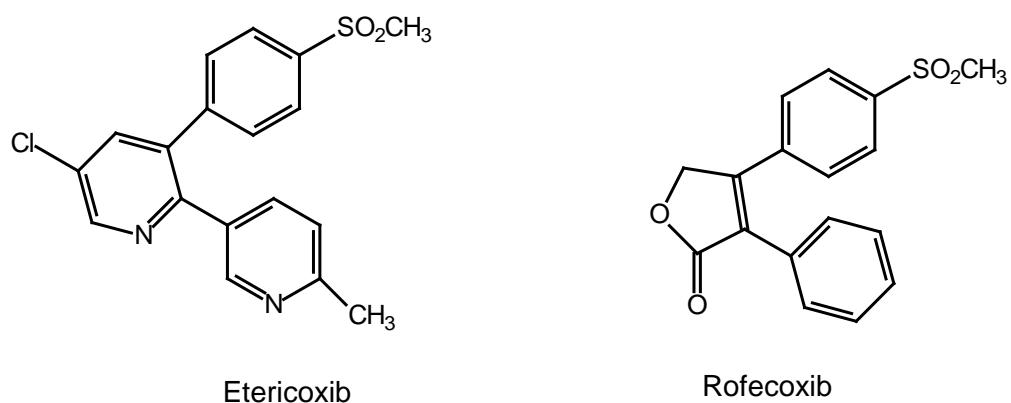


FIGURA 05: AINES seletivos para a COX-2

Todavia a pesquisa relativa aos inibidores seletivos da isoforma-2 não estacionou, sendo publicado em 2000, de acordo com Araújo e colaboradores (2005), o primeiro trabalho com respeito aos efeitos adversos cardiovasculares da série dos coxbs.

Desde então, recentes dados têm revelado os sérios efeitos cardiovasculares dos seletivos da isoforma-2. Além disso, tais fármacos só minimizam o desenvolvimento de úlceras gástricas, porém podem induzir a formação das mesmas (ABADI *et al.*, 2005). Devido a esse fatos já citados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) suspendeu no dia 3 de outubro de 2008 a comercialização e uso, em todo o país de alguns antiinflamatórios não esteróidais inibidores seletivos da COX-2 dentre eles: Prexige^R (Lumiracoxibe), do laboratório Novartis, Arcoxia^R (Etoricoxibe), da Merck Sharp e Dohme. Os especialistas da Agência entenderam que os riscos da utilização desses medicamentos superam seus benefícios (ANVISA CANCELA, 2008).

2.5. Contribuição da Química Medicinal no Desenvolvimento de Novos Fármacos

A busca de novas substâncias para o tratamento de disfunções fisiológicas é muito difundida em todo o mundo, seja através de extrato de plantas ou por síntese orgânica. As moléculas bioativas são muitas vezes encontradas por um golpe de sorte, a exemplo da penicilina que é um antimicrobiano produzido inicialmente pelo fungo do gênero *Penicillium* (hoje produzido em escala industrial através de síntese orgânica), e foi descoberto por Alexander Fleming, bacteriologista do St. Mary's Hospital, de Londres em 1928 (FLEMING, 2009).

Mas nem sempre a sorte está presente na ciência, e por isso o planejamento de fármacos, baseado no mecanismo de ação, é uma das principais estratégias modernas e disponíveis para o desenho de protótipos. (SANT'ANNA, 2002).

Para que o planejamento possa acontecer é necessário que os pesquisadores explorem as ferramentas da química medicinal. A química medicinal é uma ciência que se dedica a estudar as razões moleculares da ação dos fármacos, ou seja, a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica, incluindo planejamento e o desenho estrutural de novas substâncias, que possuam propriedades farmacoterapêuticas úteis, capazes de representarem novos fármacos (BARREIRO, 2001). Para isso, torna-se necessário a compreensão de fatores responsáveis, além daqueles relacionados, com a resposta terapêutica de um fármaco.

Segundo Thomas (2003), a abordagem fisiológica, primeiro passo, no planejamento racional de fármaco, pode ser definida como sendo a pesquisa básica sobre o processo patológico e suas causas, onde serão avaliados os processos bioquímicos e biológicos da doença, ou seja, identificação do alvo terapêutico. A partir dessas informações será decidida a estrutura do protótipo adequado, assim como, a escolha da via sintética para a preparação de seus análogos, seguindo-se com os testes biológicos e toxicológicos.

O alvo terapêutico é representado por uma enzima ou receptor e o planejamento do novo ligante pode ser realizado introduzindo-se modificações moleculares clássicas no substrato natural e/ou sintético, já conhecidos para este receptor, ou estudando-se índices de complementariedade entre ligante-receptor com emprego de técnicas computacionais (BARREIRO & FRAGA, 2002).

Neste contexto, a síntese orgânica é de importância fundamental, uma vez que permite a construção de moléculas em seus diversos níveis de complexidade, proporcionando um caminho para síntese de novas substâncias bioativas, seguindo alguns parâmetros, tais como:

- Apresentar planejamento racional dessas novas substâncias, envolvendo a síntese ou a modificação molecular de substâncias;
- Isolamento de princípios ativos naturais (plantas, animais, minerais);

- Identificação ou elucidação da estrutura, a descrição das moléculas desde a sua constituição atômica (passando por relações entre a estrutura e propriedades), até suas características estruturais, quando das interações com os diferentes sistemas biológicos. (MENEGATTI, FRAGA & BARREIRO, 2001).

Tendo em vista um alvo biológico e de acordo com dados da literatura, há possibilidade de se traçar um caminho para produção de moléculas mais eficazes, de menor toxicidade, maior biodisponibilidade no organismo e melhor via de administração. A técnica de bioisosterismo fornece uma ferramenta muito eficaz na concretização da síntese dessas moléculas, onde as trocas de átomos e, até mesmo, grupos funcionais na molécula base, nos fornece uma ferramenta a mais para o desenvolvimento de compostos similares com atividades biológicas semelhantes (JAHNG *et al.*, 2004).

2.6. IMIDAZOLIDINAS

2.6.1. Química Das Imidazolidinas

Os núcleos imidazolidínicos estão presentes em muitas moléculas que fazem parte do nosso organismo. Elas também são originadas de núcleos das bases nitrogenadas através de diversas reações químicas. Em nosso organismo, é obtido na forma de um derivado da base púrica guanina, através da reação de oxidação de um precursor da mesma, onde um dos produtos formados, um derivado da guanina, possuem efeitos mutagênicos bastante preocupantes (HAH *et al.*, 2005).

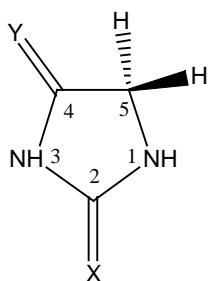
As imidazolidinas são compostas por anéis heterocíclicos de 5 membros contendo três carbonos e dois nitrogênios em seu esqueleto fundamental, com grande reatividade no carbono 5 (ROSSI & ZELNIK, 2000). As 2-tioxo-imidazolidin-4-ona são mais reativas, reagindo tanto com aldeídos como com cetonas, mesmo tendo poucas citações na literatura relativas a esse tipo de reação com cetonas cíclicas. Os derivados imidazolidinicos, são potencialmente bioativos, e os efeitos produzidos pelas modificações estruturais deste anel

sobre a atividade biológica são de considerável interesse. (ROSSI & ZELNIK, 2000).

Desde a sua descoberta em 1861 por Bayer, este sistema tem sido intensivamente estudado, surgindo desde então, variadas atividades biológicas a partir das imidazolidinas. (FINKBEINER, 1965; BATEMAN, 1980).

Klason (1890), foi o primeiro cientista a conseguir no laboratório a primeira tio-hidantoína sintética, a 2-tio-hidantoína (2-tioxoimidazolidin-4-ona), pelo aquecimento do hidrocloreto de etil-aminoacetato em presença de tiocianato de potássio. Mais tarde, outros trabalhos foram publicados, apresentando novos métodos de preparação desta substância. Até que em 1966 Edward, relatou em seu artigo de revisão sobre tio-hidantoínas, mudanças produzidas pela substituição do oxigênio por enxofre, principalmente sobre o aumento da polarização do grupo tiocarbonila.

A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre origina três tio-derivados: a 2-tio-hidantoína (2-tioxo-imidazolidin-4-ona), a 4-tiohidantoína (4-tioxo-imidazolidin-2-ona) e a 2,4-ditiohidantoína (imidazolidina-2,4-ditiona) (Figura 06) (OLIVEIRA, 2008).



- (a) X=O, Y=O
 (b) X=S, Y=O
 (c) X=O, Y=S
 (d) X=S, Y=S

FIGURA 06: (a) Hidantoína (imidazolidina-2,4-diona), (b) 2-Tioxo-imidazolidin-4-ona, (c) 4-Tioxo- imidazolidin-2-ona e (d) Imidazolidina-2,4-ditiona

As imidazolidinas-2,4-dionas são ácidos fracos, devido à dissociação do próton ligado ao átomo de nitrogênio na posição 3. De acordo com Edward e chin (1963) dentre os derivados imidazolidinicos mostrados as as

imidazolidina-2,4-ditionas são as que apresentam um caráter ácido mais fortes como mostra a figura 07.

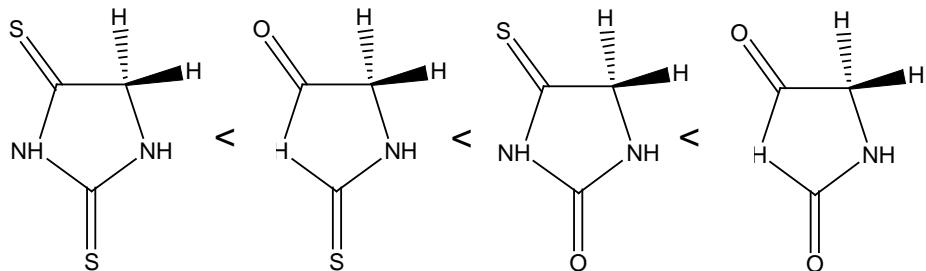


Figura 07- Ordem crescente de acidez dos derivados imidazolidinicos

2.6.2. Reatividade Das Imidazolidinas

Depois de formados os derivados imidazolidinicos, são suscetíveis a muitas reações, como relata López e Trigo (1985). A seguir serão descritos alguns exemplos da reatividade química das hidantoínas.

- **Protonação**

De acordo com Edward e Liu (1969), as imidazolidina-2,4-ditionas e as 4-tioxo-imidazolidin-2-onas são primeiramente protonadas nos átomos de enxofre e de oxigênio da posição 2, respectivamente (Figura 08). Em 1980, foi mostrado por Edward e Wong que no caso das 4-tioxo-imidazolidin-2-ona a protonação nos átomos de enxofre e de oxigênio é observada separadamente.

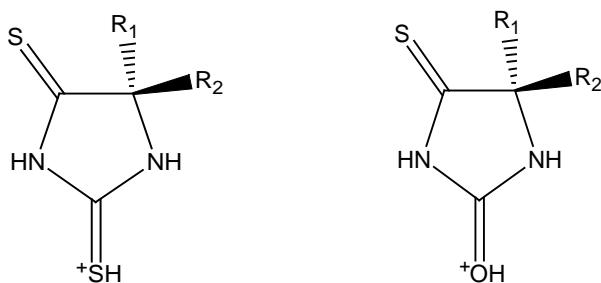


Figura 08- Estruturas de cátions hidantoínicos

- **N**-alquilação

De acordo com Orazi e colaboradores (1965) as hidantoínas podem ser alquiladas na posição 3 com halogenos de alquila tanto com solventes próticos como apróticos (ver esquema 06). Como relatado em 1974 por Orazi e colaboradores, alquilações em N1 são conhecidas em compostos hidantoínicos substituídos na posição 3, contudo, ocorrem em condições mais severas que aquelas em N3. Já em 1978, Trigo e colaboradores, e Pedregal e colaboradores, em 1984 ao utilizar condições alcalinas ou catálise de transferência de fases, relataram a obtenção de compostos hidantoínicos dissustituídos nas posições N1 e N3.

- Condensação

Em 1951, Phillips e Murphy relataram em seus trabalhos os principais fatores que causavam influência na reatividade das reações de condensação nas hidantoínas com um grupo metíleno livre na posição 5 (figura 09), a susceptibilidade do carbono da carbonila a ataques nucleofílicos; a reatividade do composto que apresenta o grupo metíleno; a força da base catalítica; as condições da reação, como meio reacional, temperatura e tempo; o grau relativo de estabilização por ressonância dos produtos, e fatores estéricos.

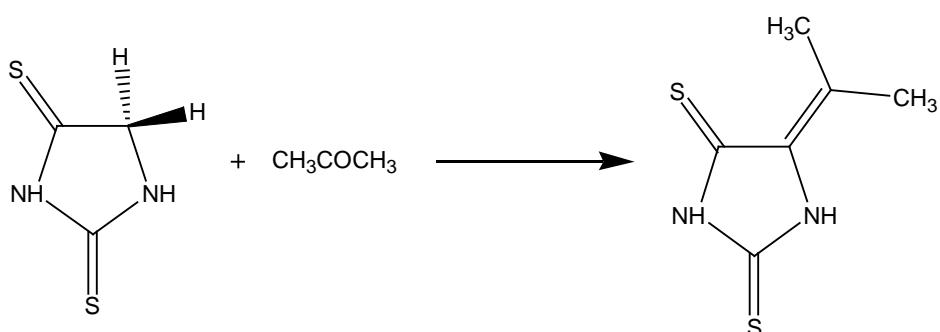


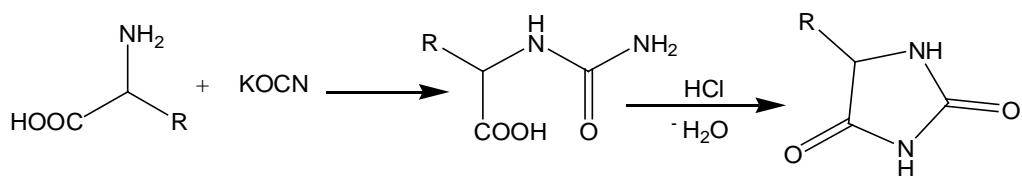
Figura 09- Obtenção do 5 isopropenilo-2,4-ditioxo-imidazolidina a partir da 2,4-ditioxo-imidazolidina e acetona (Cook *et al.*, 1948).

- **Hidrólise**

De acordo com Ware, em 1950, hidantoínas e tio-hidantoínas são hidrolisadas em meios alcalinos a ácidos e sob condições vigorosas, formando α -aminoácidos. O autor também cita vários trabalhos sobre o mecanismo de hidrólise dos derivados hidantoínicos.

2.6.3. Obtenção de Imidazolidinas

A primeira rota sintética de imidazolidinas foi encontrada em 1873, por Friedrich Urech, quando publicou em trabalho a formação de imidazolidina-2,4-diona 5-monossubstituídas de aminoácidos e cianeto de potássio seguida de ciclização do intermediário ácido hidantoínico com ácido clorídrico (Esquema 01) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).



Esquema 01- Primeira rota sintética de imidazolidina-2,4-diona

Derivados imidazolidínicos podem ser sintetizados através de diferentes mecanismos. Entre eles, um dos mais importantes é a sua formação utilizando-se uréia e compostos carbonilados, fornecendo derivados com substituições nas posições 1, 3 e 5 (Figura10). Essa síntese pode ocorrer através da reação, por exemplo, de diferentes aldeídos com variadas uréias na presença de monóxido de carbono e paládio como catalisador, podendo levar a derivados mono, di ou trissubstituídos (Esquema 02) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).

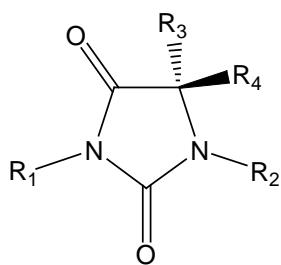
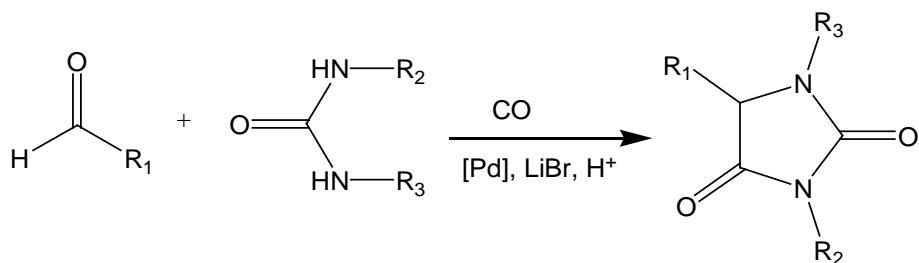
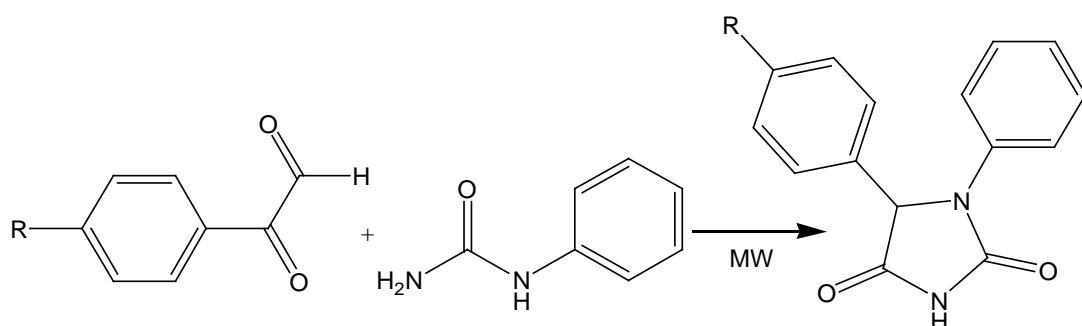


Figura 10- Imidazolidina-2,4-diona derivada da reação de uréia com composto carbonilado



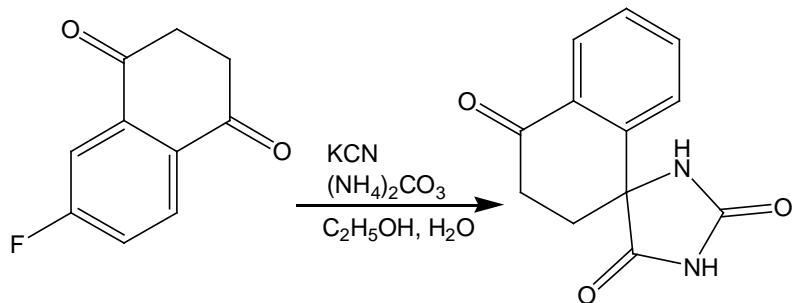
Esquema 02 – Síntese de derivado da imidazolidina-2,4-diona a partir de uréia e composto carbonilado

As imidazolidina-2,4-diona trissubstituídas podem ser obtidas através de um mecanismo bastante citado na literatura, a síntese de Biltz. Por esse método os compostos são formados pela reação de uma mistura alcalina de tiouréias ou uréias e compostos benzílicos. Com o uso de micro-ondas a reação teve seu tempo diminuído e o rendimento melhorado (Esquema 03) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004; MUCCIOLI *et al.*, 2003).



Esquema 3 – Síntese de Biltz

A síntese proposta por Bucherer-Bergs, é uma rota simples, a qual leva às imidazolidina-2,4-diona N-1 e N-3 não-substituídas. Segundo esta metodologia, imidazolidina-2,4-diona podem ser obtidas através da reação de compostos carbonilados com cianeto de potássio e carbonato de amônio (Esquema 04) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).



Esquema 04 - Síntese de derivado imidazolidínico a partir de composto carbonilado, KCN e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$

Através da reação de Read é possível a obtenção de imidazolidina-2,4-diona não substituída na posição 3, reagindo-se aminoácidos com isotiocianatos ou isocianatos inorgânicos. Utilizando-se alquil ou aril isotiocianatos ou isocianatos resulta em uma substituição no nitrogênio da posição 3 (figura 11) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).

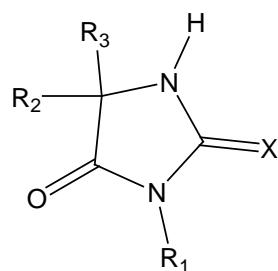
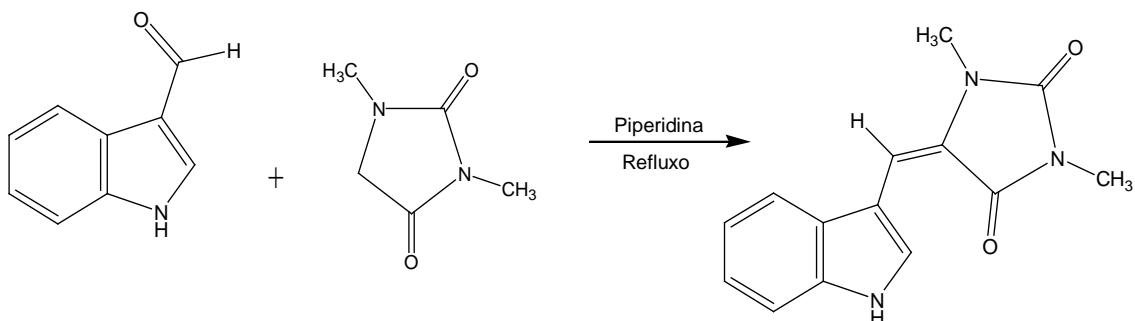


Figura 11– Derivados da imidazolidina-2,4-diona obtidos pela reação de Read

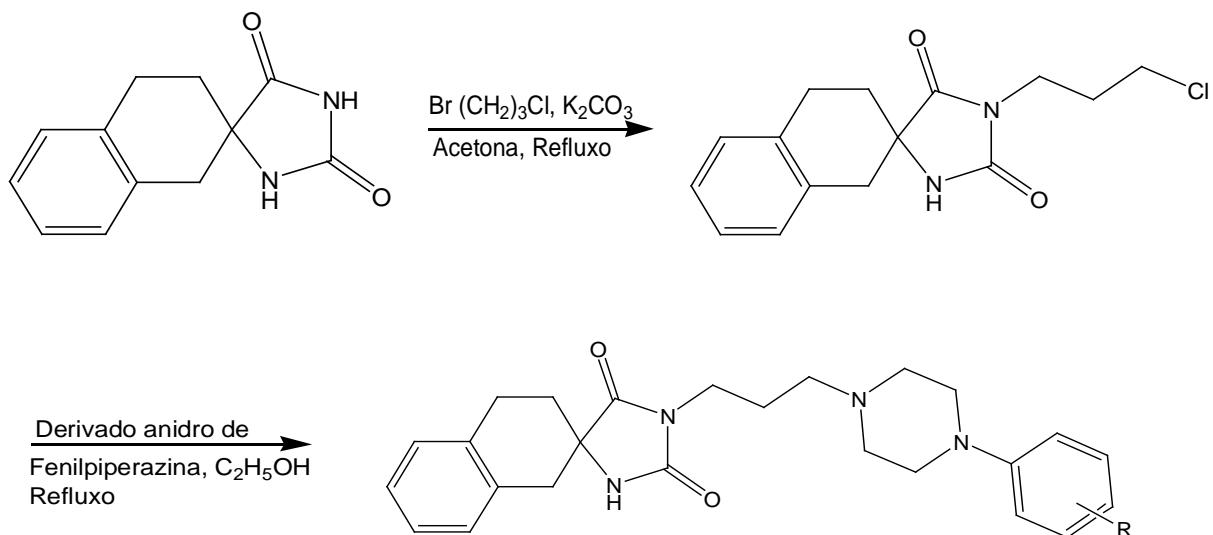
2.6.4. Obtenção de Derivados Imidazolidinicos

Depois de formadas, as imidazolidinas e seus derivados são susceptíveis a outras reações. É comum as reações de Knoevenagel, na qual o grupo metileno livre da posição 5 facilmente condensa com aldeídos, resultando na formação de uma insaturação (Esquema 05) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).



Esquema 05– Reação de Knoevenagel de imidazolidina-2,4-diona

Reações de alquilação também são úteis para o preparo desses derivados. A *N*-alquilação introduz os substituintes na posição 3 do anel, utilizando reagentes eletrofílicos, com à formação de imidazolidina-2,4-diona alquilada (esquema 06) (MEUSEL & GÜTSCHOW, 2004).



Esquema 06– Reação de N-alquilação com reagentes eletrofílicos

2.6.5. Atividade Biológica dos Derivados Imidazolidinicos

Os derivados imidazolidinicos destacam-se por apresentarem ação biológica diversificada. A partir de 1954 com Luttermoser e Bond, teve inicio as modificações no anel imidazolidinico já mostrando efeito expressivo, onde os pesquisadores observaram que a 5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona (Figura 12) apresentou atividade frente a parasitas adultos de *S. mansoni* de ratos infectados. Anos depois, a atividade antiepileptica da mesma estrutura foi evidenciada, associada ao bloqueio dos canais de sódio, sendo amplamente utilizada no mundo como o anticonvulsivante de escolha no tratamento das crises epilépticas, especificamente de convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência (Rogawski *et al* 1990).

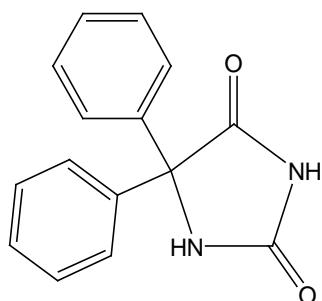


Figura 12 – 5,5-Difenil-hidantoína

Em 1992, Lima e colaboradores com os derivados 3-(4-cloro-benzil)-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas (figura 13), assim como Amorim e colaboradores também no mesmo ano com os derivados 3-(4-bromo-benzil)-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-dionas (figura 13) estudaram a atividade antimicrobiana e antifúngica destes compostos, com êxito para ambos autores devido a atividade de tais produtos frente à *Candida albicans*.

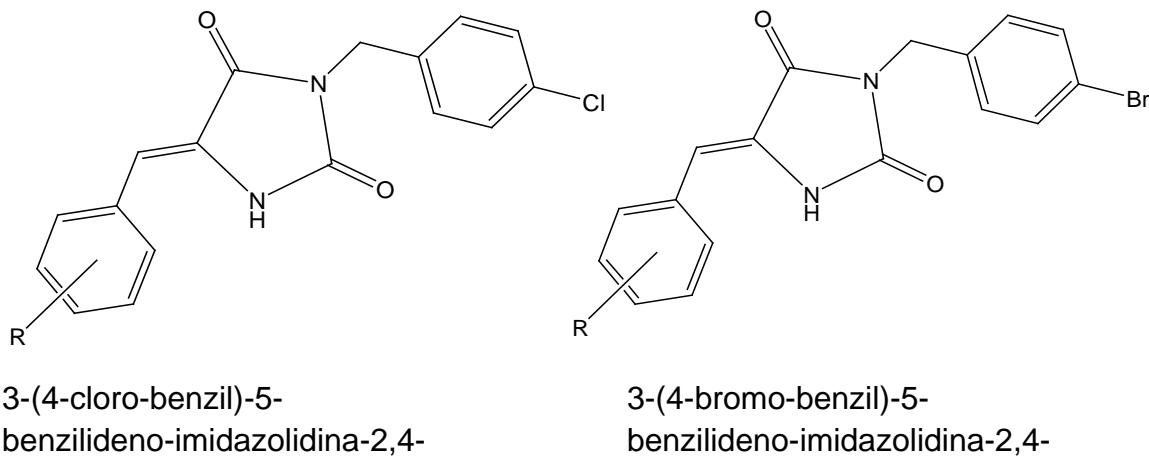


Figura 13- Derivados imidazolidinicos com atividade antibiotica

Em 2005, Albuquerque e colaboradores, avaliaram a atividade esquistossomicida de derivados tio-hidantoínicos, os quais (*S. mansoni*) tiveram a mobilidade reduzida após 24 h de contato com as drogas. Também foi observado que os compostos 3-benzil-5-(4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-onas substituídos (Figura 14) demonstraram baixos níveis de toxicidade quando administrados em altas doses nos camundongos.

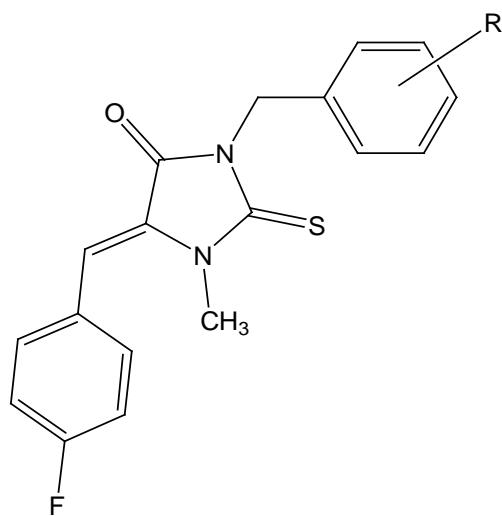


Figura 14- Derivado 3-benzil-5-(4-flúor-benzilideno)-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Outros compostos contendo o sistema imidazolidínico apresentam algumas propriedades, tais como: anti-hipertensiva, como a clonidina (figura 15) (AMEMIYA *et al.*, 1992); antiarrítmico (DYLAG *et al.*, 2004); antitumorais, como o derivado 5-(2-fenil-3-indolal)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (SUZEN & BUYUKBINGOL, 2000); cicatrizante, como acontece com a alantoína (figura 15) (BATEMAN, 1980); hipnótica-sedativo, com os derivados 2-tioxo-4,5-imidazolidinônicos.

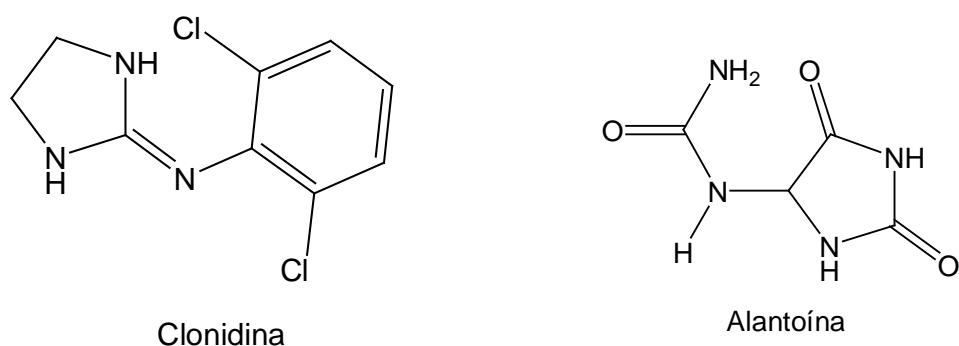


Figura 15- Derivados imidazolidinicos com atividade biológica

Nos últimos anos as imidazolidinas estão entre as classes de moléculas promissoras no combate à inflamação, como cita Santos e colaboradores em 2005, onde fala dentre os mecanismos supostos para ação dessa classe de moléculas, está a inibição da síntese de prostaglandinas, através do bloqueio da produção pela enzima cicloxigenase 2 (figura 16).

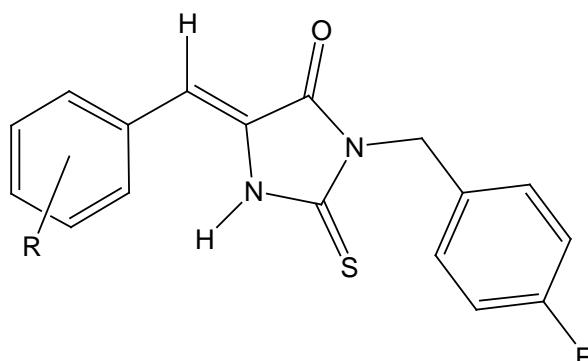


Figura 16- Derivado imidazolidinico 5-(benzilideno)-3-(4-fluor-benzil) substituidos com atividade antiinflamatória.

Em estudos mais recentes, a ação dos derivados imidazolidinicos (figura 17) no combate à inflamação se tornou mais evidente, como mostra Zhao em 2008, onde segundo ele, através da inibição dos receptores de prostaciclina, obteve-se alterações da dor e das respostas inflamatórias, sem o desenvolvimento de efeitos colaterais cardiovasculares comuns a antagonistas seletivos, tornando um novo mecanismo para o tratamento de doenças mediadas por eicosanóides presente em patologias.

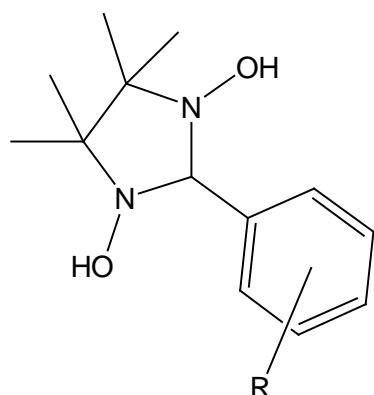


Figura 17- Derivado imidazolidinico com atividade antiinflamatória.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Design, síntese e caracterização estrutural de novas moléculas, derivadas da série 5-benzilideno-3-(4-metilsulfonilbenzil)-2-tioxo-imidazolina-4-ona com potencial atividade antiinflamatória.

3.2. Objetivos específicos

- *Design e síntese novas moléculas 5-benzilideno-3-(4-metilsulfonilbenzil)-2-tioxo-imidazolina-4-ona, partindo de uma 2-tioxo-imidazolidina-4-ona;*
- Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados por métodos espectroscópicos convencionais, tais como IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e espectrometria de massas;
- Analisar a estrutura conformacional dos representantes dos novos derivados imidazolidinicos, e realizar o estudo de docking na proteína PPAR γ , utilizando o programa Gold 4.0.

PARTE QUÍMICA

4. PARTE QUÍMICA

4.1. MATERIAL E MÉTODOS

4.1.1. Equipamentos

- **Espectroscopia de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C**

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro FTIR Bruker Modelo IFS 66, em pastilhas de KBr e expressos em cm^{-1} . Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrofotômetro Varian Modelo Plus 300 MHz. Os espectros foram realizados utilizando-se como solvente o DMSO- d_6 . As multiplicidades dos sinais são indicadas pelas seguintes abreviações: singuleto (s), dublete (d), duplo dublete (dd), duplo triplo (dt), triplo (t), quadruplo (q), multiplo (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz.

- **Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram medidos em equipamento Quimis Modelo 340.27 não calibrado, em tubos capilares imersos em banho de silicone.

- **Cromatografia**

A cromatografia analítica em camada delgada foram efetuadas em placas Merck sílica gel 60 F₂₅₄, de 0,25 mm de espessura. A revelação foi feita com radiação ultravioleta (254 ou 366 nm). As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 Merck ou Vetec (230-400 Mesh).

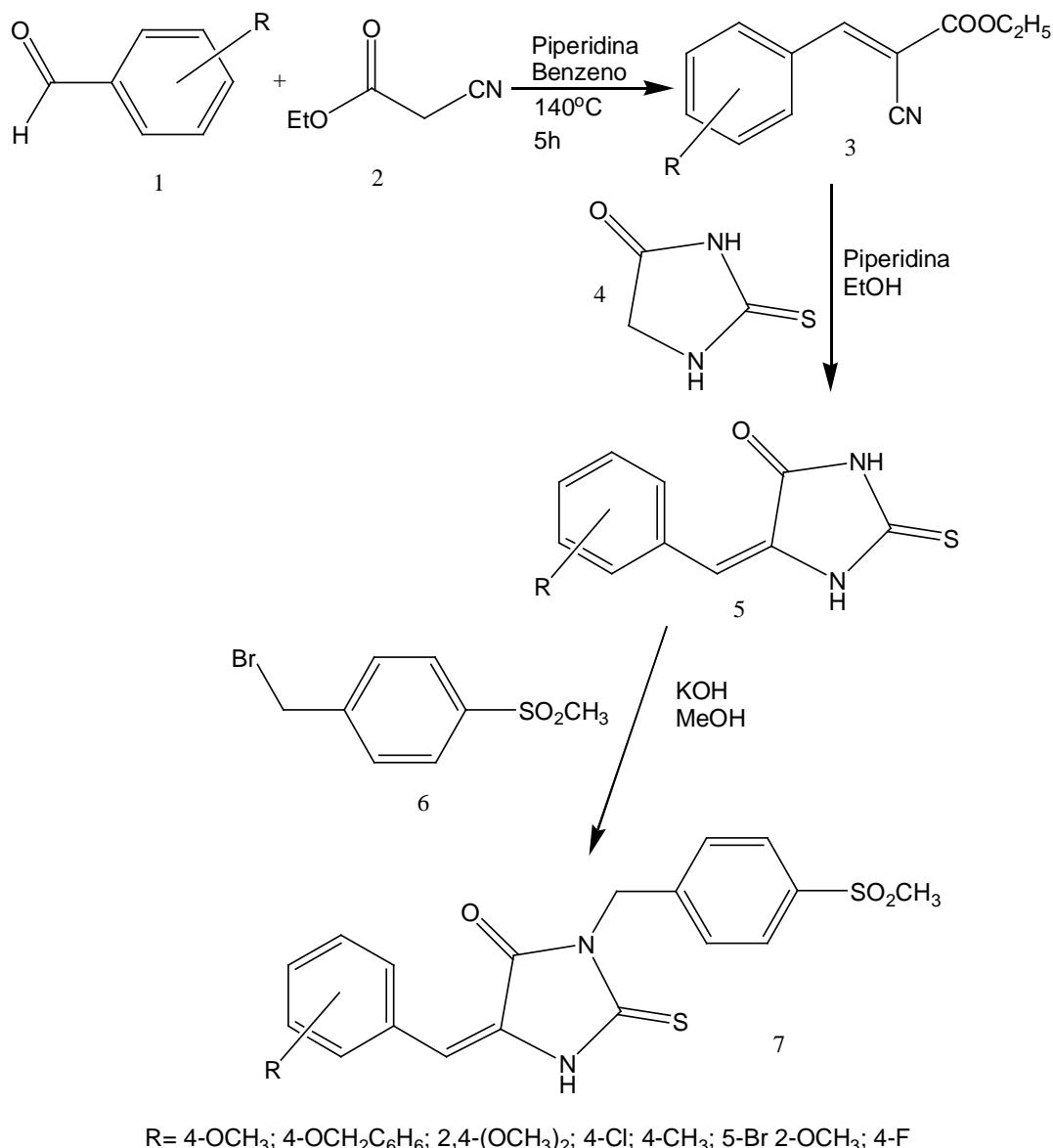
4.1.2. Reagentes e Solventes

Para obtenção dos novos derivados propostos neste trabalho foram utilizados reagentes e solventes que apresentavam a especificação P.A. provenientes das marcas Acros Organics, Sigma/Aldrich, Merck, Riedel-De Haën e Vetec.

- 2-Tioxo-imidazolidina-4-ona
- Hidróxido de potássio
- Cianoacetato de etila
- Acetato de etila
- Benzeno
- Etanol absoluto
- Metanol
- *n*-Hexano
- Piperidina P.A.
- 4-Metoxi-benzaldeído
- 4-Cloro-benzaldeído
- 4-Fenil-benzaldeído
- 5-Bromo-2-metóxi-benzaldeído
- 2,4-Dimetóxi-benzaldeído
- 4-Benzilóxi-benzadeído
- 4-Bromo-benzaldeído
- Brometo de 4-Metil-sulfonil-benzil

4.2- Metodologias de Síntese

A metodologia de síntese dos derivados da série 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, foi realizada através de via plana e linear, com substituições nas posições 3 e 5 do núcleo imidazolidínico (Esquema 07).



Esquema 07 – Rota sintética dos derivados da série 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (**LPSF/NN**)

4.2.1- Método Geral de Síntese dos Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)

Em um balão foram adicionados quantidades equimolares de benzaldeídos substituídos, cianoacetato de etila, 5 gotas de piperidina e 40 ml de benzeno. A mistura foi agitada a 110°C por 24 h, com remoção de água formada utilizando-se aparelho de Dean Stark. Em seguida, a solução final foi resfriada até temperatura ambiente e posteriormente em banho de gelo. Por fim, os cristais formados foram coletados em funil sinterizado. Foram obtidos os compostos derivados representados abaixo (Figura 18).

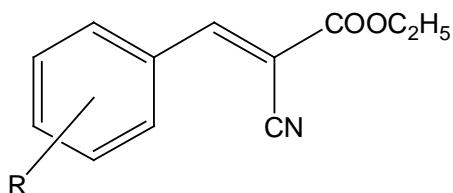


Figura 18: Estrutura geral dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)

4.2.2- Método Geral de Síntese dos Derivados intermediários 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidína-4-ona (LPSF/NN)

Em um balão foi adicionado a mistura equimolar da 2-tioxo-imidazolidína-4-ona e os 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila substituídos (LPSF/IP), 10 ml de etanol e 5 gotas de piperidina. A mistura foi agitada nas mesmas condições até refluxo (4h), acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD). Após, a solução final foi resfriada até temperatura ambiente e posteriormente em banho de gelo. Por fim, o precipitado formado foi coletado em funil sinterizado, e lavado com etanol e água destilada, ambos os solventes a frio, obtendo os compostos derivados abaixo representados (Figura 19).

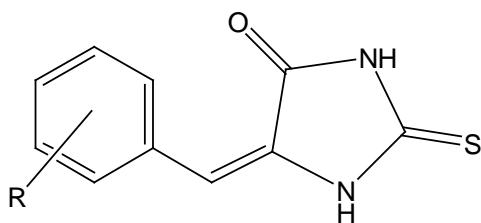


Figura 19 – Estrutura geral dos derivados intermediários da série 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-diona (**LPSF/NN**)

4.2.3- Método Geral de Síntese dos Derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN)

Em um balão foi adicionado a mistura equimolar dos derivados 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-onas substituídos (LPSF/NN) e o hidróxido de potássio (previamente dissolvido em metanol), à temperatura ambiente por 1h, até completa solubilização dos reagentes. Em seguida foi adicionado o brometo de 4-metil-sulfonil-benzila, a mistura foi agitada à 110°C por 24h, acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD). Após, a solução final foi resfriada até temperatura ambiente e posteriormente em banho de gelo. Por fim, o precipitado formado foi coletado em funil sinterizado, e lavado com solventes apropriados a frio, obtendo os compostos derivados abaixo representados (Figura 20).

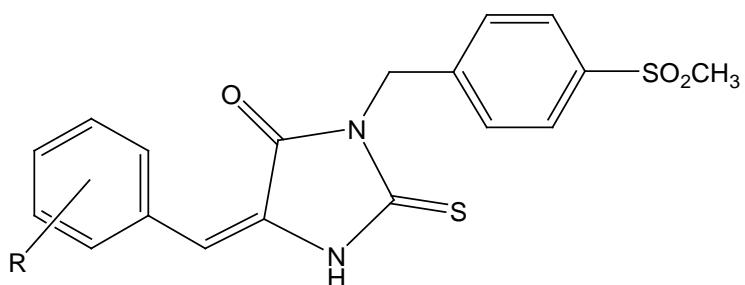


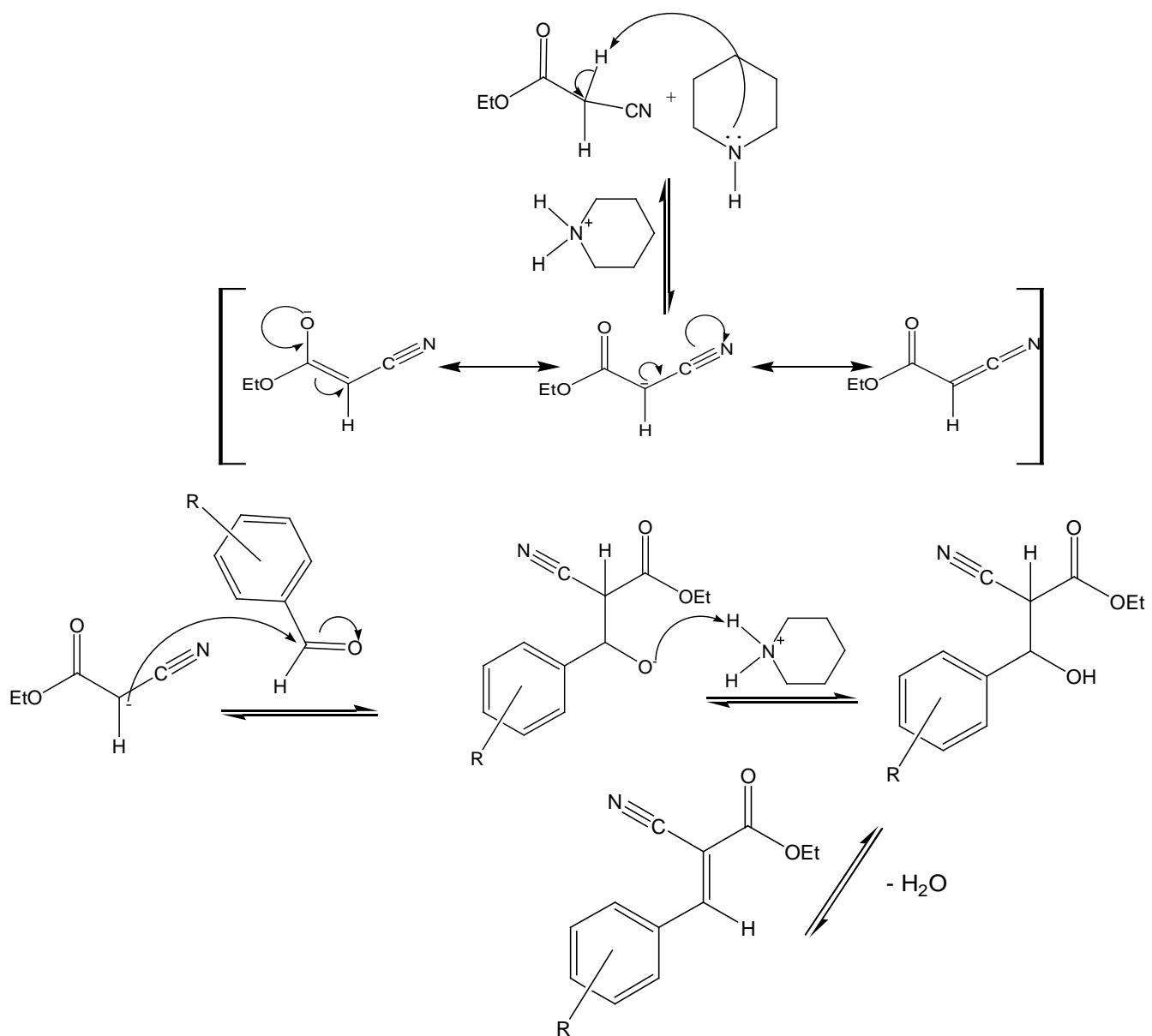
Figura 20– Estrutura Geral dos Derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**LPSF/NN**)

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- Mecanismos de Síntese

5.1.1- Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)

De acordo com a metodologia de Cope e colaboradores (1941), o mecanismo para a obtenção dos ésteres intermediários 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila, envolve uma reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e o cianoacetato de etila, na presença de bases orgânicas como catalisadores. O mecanismo pode ser entendido no esquema 08.



Esquema 08: Mecanismo reacional dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila

Inicialmente, ocorre uma ionização do grupo metíleno do cianoacetato de etila, com formação do enolato, através da ação da piperidina que atua como base. Em seguida, o enolato formado se adiciona à carbonila do aldeído aromático, seguido de uma desidratação do álcool formado e consequente formação do éster insaturado (COPE *et al.*, 1941; LIMA, 1992). A obtenção dos ésteres cianocinâmicos apresenta um caráter reversível, mas a formação do produto é preferencial devido à eliminação de água. Após a purificação dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila substituídos (LPSF/IP) obteve-se as seguintes características físico-químicas

2-Ciano-3-(4-cloro-fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-4)

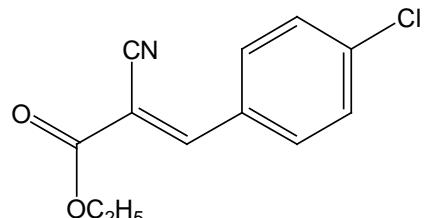
F.M. $C_{12}H_{10}O_2NCl$

M.M. 235,5 g/mol

Ponto de Fusão 92-93°C

Rdt 33%

R.F. 0,82 Benz/Acoet 9,5:0,5 (Guarda ,1997), (Edwards, 1963)



2-Ciano-3-(4-Metoxi-fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-6)

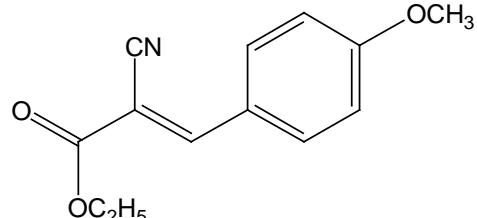
F.M. $C_{13}H_{13}O_3N$

M.M. 231 g/mol

Ponto de Fusão. 83-84°C

Rdt 84%

R.F. 0,57 Benz/Acoet 9:1 (Albuquerque *et al*, 2005), (SIDDIQUI, 1941)



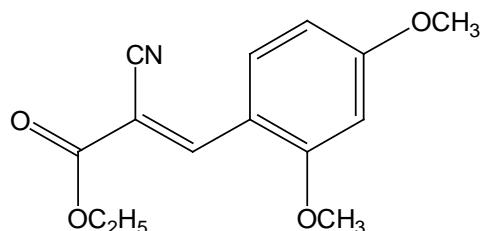
2-Ciano-3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-9)F.M. C₁₄H₁₅O₄N

M.M. 261 g/mol

Ponto de Fusão 139-140°C

Rdt. 95%

R.F. 0,71 Benz/Acoet 9,5:0,5 (Santos, 2005), (Phillips & Currie, 1969)

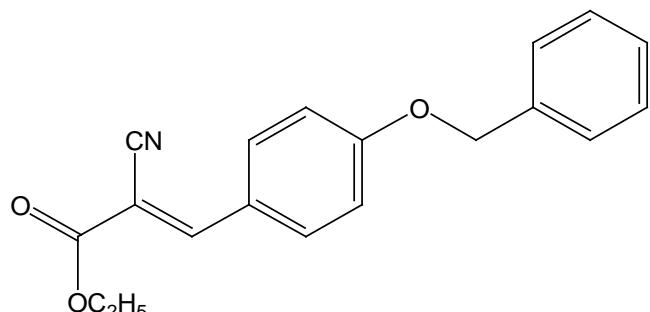
**3-(4-benziloxi-fenil)-2-Ciano-acrilato de etila (LPSF/IP-20)**F.M. C₁₉H₁₇NO₃

M.M. 307 g/mol

Ponto de Fusão 101-102°C

Rdt. 80%

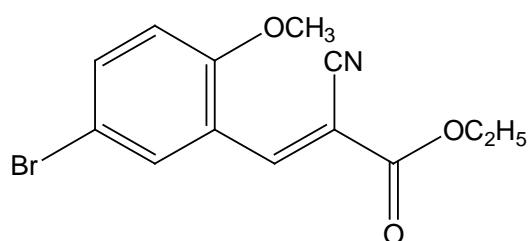
R.F. 0,5 Benz/Acoet 8:2 (Brandão, 2004), (GOTO, 1987)

**2-Ciano-3-(2-metoxi-5-bromo-fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-23)**F.M. C₁₃H₁₂NO₃Br

M.M. 310 g/mol

Ponto de Fusão 111-112°C

Rdt. 67%

R.F. 0,78 *n*-Hex-Acet 7:3 (Brandão, 2004)

2-Ciano-3-(4-flúor- fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-24)

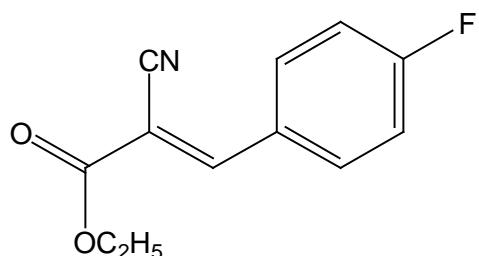
FM. $C_{12}H_{10}NO_2F$

M.M. 219 g/mol

Ponto de Fusão 61-62°C

Rdt. 72%

R.F. 0,66 Benz/Acoet 9:1 (HOLMES, 1969)



2-Ciano-3-(4-metil- fenil)-acrilato de etila (LPSF/IP-30)

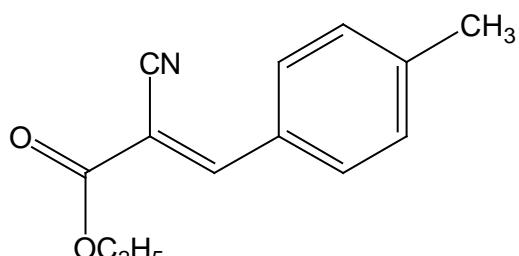
F.M. $C_{13}H_{13}O_2N$

M.M. 215 g/mol

Ponto de Fusão 92-93°C

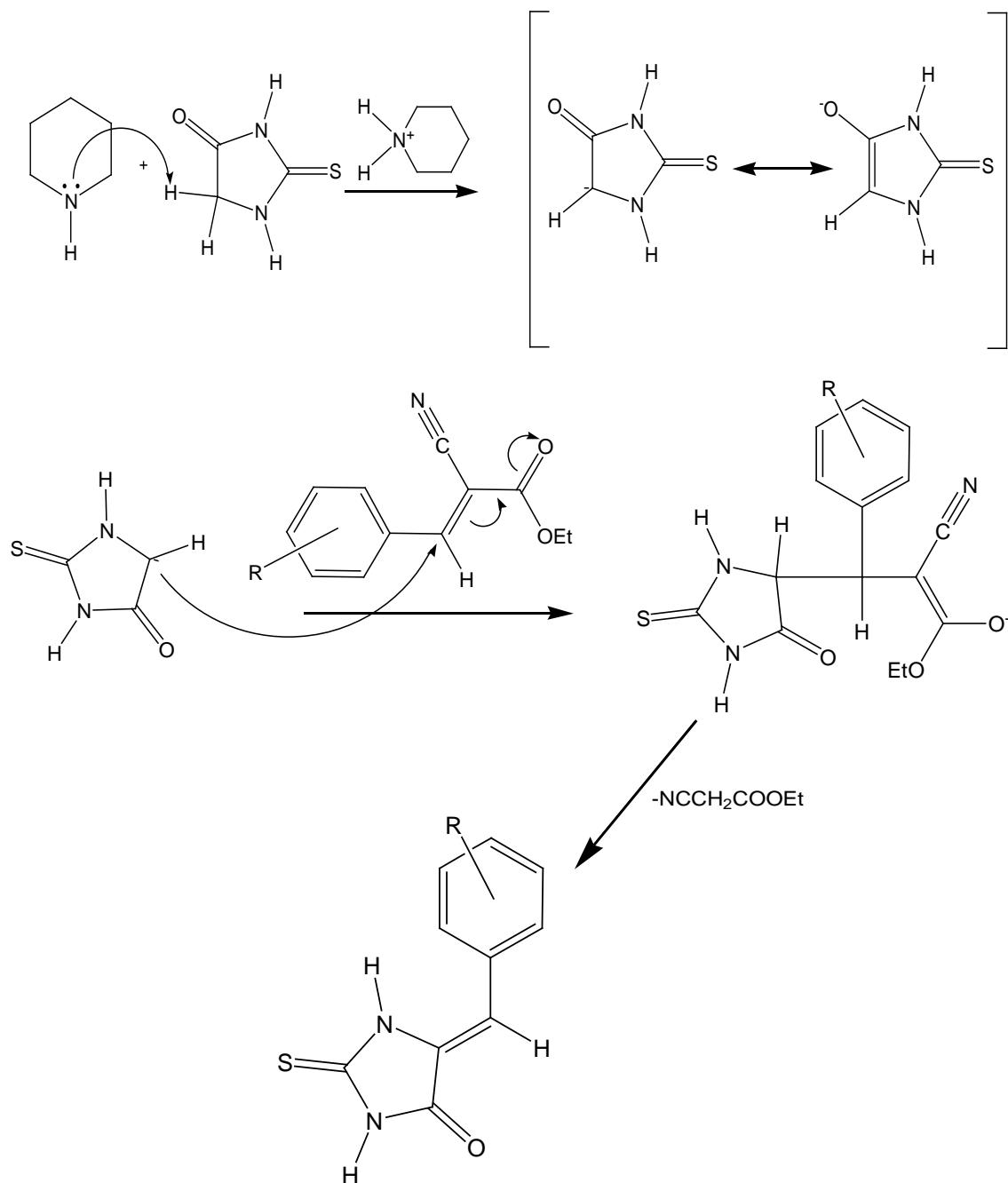
Rdt. 81%

R.F. 0,6 Benz/Acoet 8:2 (Guarda,1997), (PATAI, 1969).



5.1.2. Derivados 5-benzilidenico-2-tioxo-imidazolidin-4-onas (LPSF/NN)

Os compostos intermediários da série 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN) foram obtidos por meio de um mecanismo do tipo adição de Michael, podendo ser explicado no esquema 09



Esquema 09: Mecanismo de reação dos derivados da série 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (LPSF/NN)

Inicialmente, um ânion enolato é gerado no anel 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, através do tratamento com uma base, no caso a piperidina. A formação do enolato é facilitada devido ao efeito retirador de elétrons da carbonila presente na posição 4 do anel. Em seguida, ocorre um ataque do carbânion ao carbono β do 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila, e após sua estabilização através da eliminação do grupo éster, começam a ser formados os derivados 5-benzilidenicos-2-tioxo-imidazolidinico-4-ona (LPSF/NN). Abaixo estão os dados físico-químicos dos derivados intermediários da série 5-benzilideno-2-tioxo-imidazolidina-4-ona (**LPSF/NN**)

5-(4-Cloro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-2)

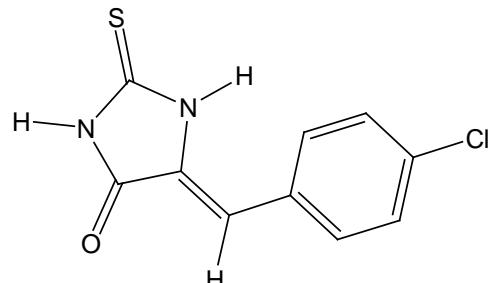
F.M. $C_{10}H_7N_2OSCl$

M.M. 238,5 g/mol

Ponto de Fusão 270-271°C

Rdt. 57,4%

R.F. 0,55 *n*-Hex-Acet 7:3 (OLIVEIRA, 2004), (BEHRINGER, 1957)



5-(4-metoxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-3)

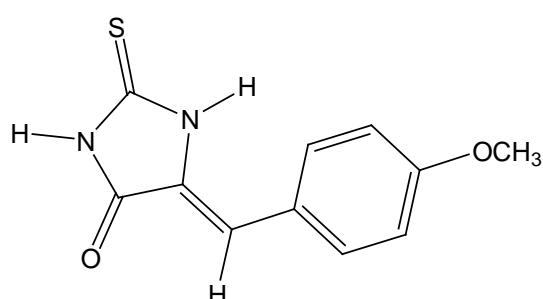
F.M. $C_{11}H_{10}O_2N_2S$

M.M. 234 g/mol

Ponto de Fusão 260-261°C

Rdt. 72%

R.F. 0,57 *n*-Hex-Acet 7:3 (Albuquerque, 2005) (NAMJOSHI, 1931)



5-(2,4-dimetoxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-6A)

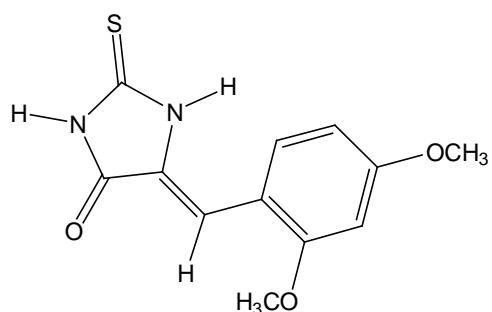
F.M. C₁₂H₁₂O₃N₂S

M.M. 264 g/mol

Ponto de Fusão. 218-219°C

Rdt. 66%

R.F. 0,26 *n*-Hex-Acet 7:3 (Santos, 2005), (DEULOFEU, 1936)



5-(4-Fluoro-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-9)

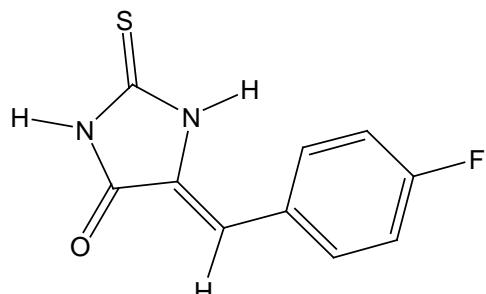
F.M. C₁₀H₇ON₂FS

M.M. 222 g/mol

Ponto de Fusão 223-224°C

Rdt. 23,1%

R.F. 0,3 *n*-Hex-Acet 7:3 (KIEC-KONONOWICZ, 2002)



5-(4-benziloxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-58)

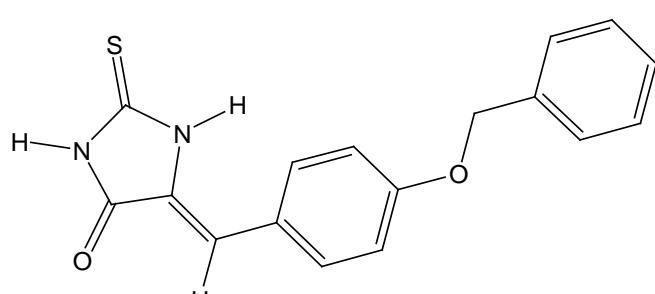
F.M. C₁₇H₁₄N₂SO₂

M.M. 310 g/mol

Ponto de Fusão. 240-241°C

Rdt. 91,6%

R.F. 0,45 *n*-Hex-Acet 7:3 (Albuquerque, 2005)



5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-63)

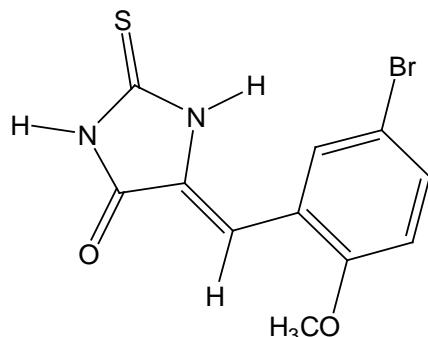
F.M. $C_{11}H_9N_2O_2BrS$

M.M. 313 g/mol

Ponto de Fusão 235-236°C

Rdt. 80%

R.F. 0,7 *n*-Hex-Acet 7:3 (Brandão, 2004)



5-(4-metil-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-10)

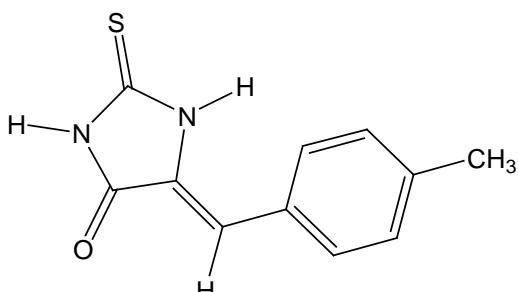
F.M. $C_{11}H_{10}N_2OS$

M.M. 218 g/mol

Ponto de Fusão 249-250°C

Rdt. 84%

R.F. 0,52 *n*-Hex-Acet 7:3 (Albuquerque, 2004), (IVIN, 1973)



5.1.2.3. Raio X – Análise Cristalográfica

Na análise cristalográfica do 5-(4-metoxi-benzilideno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-3) foram utilizados Células de determinação e coleção de dados: Collect (Nonius BV, 1997-2000); células de refinamento: HKL SCALEPACK (Otwinowski & Minor 1997); Dados de redução: HKL DENZO and SCALEPACK (Otwinowski & Minor 1997); Programa(s) utilizado para elucidar estrutura: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); Programa (s) utilizado para refinar a

estrutura: SHELXL97 (Sheldrick, 1997); Gráficos moleculares: ORTEP-3 for windows (Farrugia, 1997); Software usado para preparar material para publicação: WinGXRoutine (Farrugia, 1999).

Para os dados de difração de raios-X foram utilizados coleções realizadas em um difratômetro Kappa-CCD Enraf-Nonius (95 mm câmera CCD goniostat- κ) de grafite usando radiação monocromática MoK α (0,71073 Å), à temperatura ambiente. As coletas de dados foram realizadas utilizando o software COLLECT (ENRAF-NONIUS., 1997) até 50° em 20. Unidades de parâmetros celulares finas foram baseados em 11761 reflexões. Integração e ampliação das reflexões, a correção para efeitos de Lorentz e a polarização foram realizados com o sistema Denzo SCALEPACK-HKL de programas (OTWINOWSKI et al., 1997). A estrutura do composto foi resolvida através de métodos diretos, com o SHELXS-97. Os modelos foram refinados por completo da matriz de mínimos quadrados em F2 usando SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). O programa ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) foi utilizado para a representação gráfica e o programa WINGX (FARRUGIA, 1999) para preparar materiais para publicação. Todos os átomos de H foram localizados por considerações geométricas colocadas (C-H = 0,93 Å; NH = 0,86 Å) e refinado como andar com Uiso (H) = 1.5Ueq (C-metil) ou 1.2Ueq (outros). Um diagrama Ortep-3 da molécula é mostrado na figura. 21

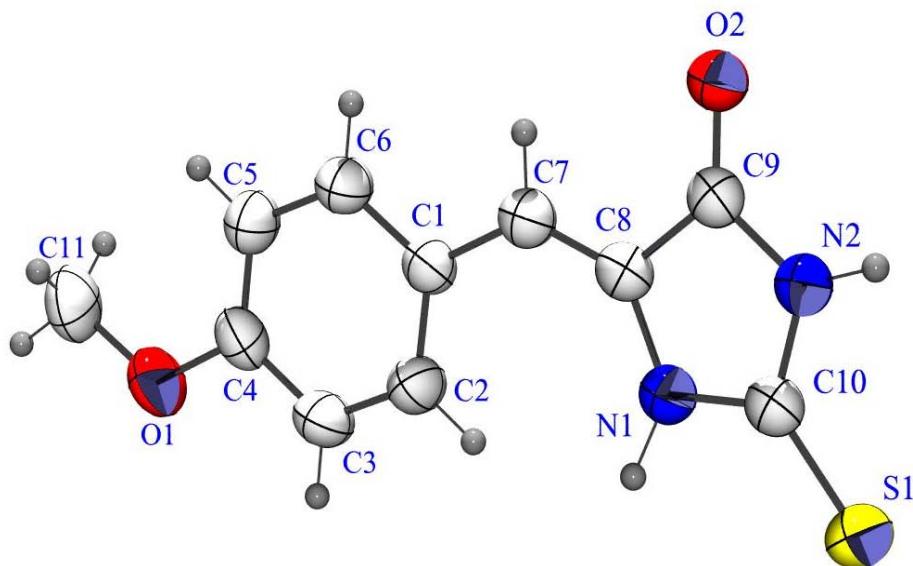


Figura 21. Projeção ORTEP-3 da molécula, mostrando a numeração dos átomos elipsóides e deslocamento ao nível de probabilidade de 50%.

Comprimentos de ligação e os ângulos estão em boa concordância com os valores esperados relatados na literatura (ALLEN *et al.*, 1987). A molécula é praticamente plana e o ângulo diedro entre o anel de C1-C6 e C8 do anel-N1 é 5,77 °.

DADOS CRISTALOGRÁFICOS NN-03

Dados do Cristal

<u>C₁₁H₁₀N₂O₂S</u>	<u>Z = 4</u>
<u>M_r = 234.27</u>	<u>D_x = 1.437 Mg m⁻³</u>
<u>Monoclinic, P2₁/c</u>	<u>Mo Kα</u>
<u>a = 4.95700 (10) Å</u>	<u>μ = 0.28 mm⁻¹</u>
<u>b = 10.2010 (4) Å</u>	<u>T = 295 (2) K</u>
<u>c = 21.4180 (8) Å</u>	<u>Prism, colorless</u>
<u>β = 90.982 (2)°</u>	<u>0.37 × 0.15 × 0.12 mm</u>
<u>V = 1082.87 (6) Å³</u>	

Dados da Coleção

<u>KappaCCD diffractometer</u>	<u>2467</u> independent reflections
<u>CCD rotation images, thick slices scans</u>	<u>1763</u> reflections with <u>$I > 2\sigma(I)$</u>
<u>Absorption correction: gaussian</u>	<u>R_{int} = 0.108</u>
<u>?</u>	
<u>T_{min} = 0.932, T_{max} = 0.969</u>	<u>θ_{\max} = 27.6°</u>
<u>14412</u> measured reflections	

Refinamento

Refinement on F^2	$(\Delta/\sigma)_{\max} = \underline{0.001}$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = \underline{0.052}$	$\Delta\rho_{\max} = \underline{0.26} \text{ e \AA}^{-3}$
$wR(F^2) = \underline{0.148}$	$\Delta\rho_{\min} = \underline{-0.33} \text{ e \AA}^{-3}$
$S = \underline{1.08}$	Extinction correction: <u>none</u>
<u>2467</u> reflections	Absolute structure: <u>?</u>
<u>145</u> parameters	Flack parameter: <u>?</u>
<u>H-atom parameters constrained</u>	Rogers parameter: <u>?</u>
<u>$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0685P)^2 + 0.248P]$</u> <u>where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$</u>	

Selected geometric parameters (Å, °)

Tabela 2 – Distâncias Interatômicas

S1—C10	1.647 (2)	C1—C2	1.396 (3)
O2—C9	1.224 (2)	C1—C7	1.448 (3)
O1—C4	1.363 (2)	C7—C8	1.338 (3)
O1—C11	1.427 (3)	C7—H7	0.9300
N2—C9	1.367 (2)	C5—C4	1.380 (3)
N2—C10	1.372 (2)	C5—H5	0.9300
N2—H2	0.8600	C4—C3	1.388 (3)
N1—C10	1.351 (2)	C2—C3	1.374 (3)
N1—C8	1.401 (2)	C2—H22	0.9300
N1—H1	0.8600	C3—H3	0.9300
C6—C5	1.377 (3)	C11—H11A	0.9600
C6—C1	1.395 (3)	C11—H11B	0.9600
C6—H6	0.9300	C11—H11C	0.9600

C9—C8 1.472 (3)

C4—O1—C11	117.58 (18)	N1—C10—N2	106.51 (16)
C9—N2—C10	111.97 (16)	N1—C10—S1	128.46 (15)
C10—N1—C8	111.78 (15)	N2—C10—S1	125.03 (15)
C5—C6—C1	122.22 (19)	O1—C4—C5	124.7 (2)
O2—C9—N2	126.11 (17)	O1—C4—C3	115.73 (18)
O2—C9—C8	128.39 (18)	C5—C4—C3	119.57 (18)
N2—C9—C8	105.50 (16)	C3—C2—C1	121.15 (19)
C6—C1—C2	117.06 (17)	C2—C3—C4	120.47 (19)
C6—C1—C7	117.78 (18)	C7—C8—N1	134.04 (18)
C2—C1—C7	125.16 (18)	C7—C8—C9	121.71 (18)
C8—C7—C1	133.37 (19)	N1—C8—C9	104.22 (15)
C6—C5—C4	119.48 (19)		

Tabela 3- Interações de Hidrogênio (Å, °)

1	N(1) - H(1)S(1)	[3756.01]	0.86	2.76	3.5860	161
2	N(2) - H(2)O(2)	[3866.01]	0.86	2.01	2.8399	162
4	C(11) - H(11A)O(2)	[2645.01]	0.96	2.59	3.3090	132
5	C(2) - H(22)S(1)	[3756.01]	0.93	2.68	3.4947	147

Código de Simetria

[3756.] = 2-x,-y,1-z

[3866.] = 3-x,1-y,1-z

[2645.] = 1-x,-1/2+y,1/2-z

Figura 22- Cristalografia do LPSF/NN-3.

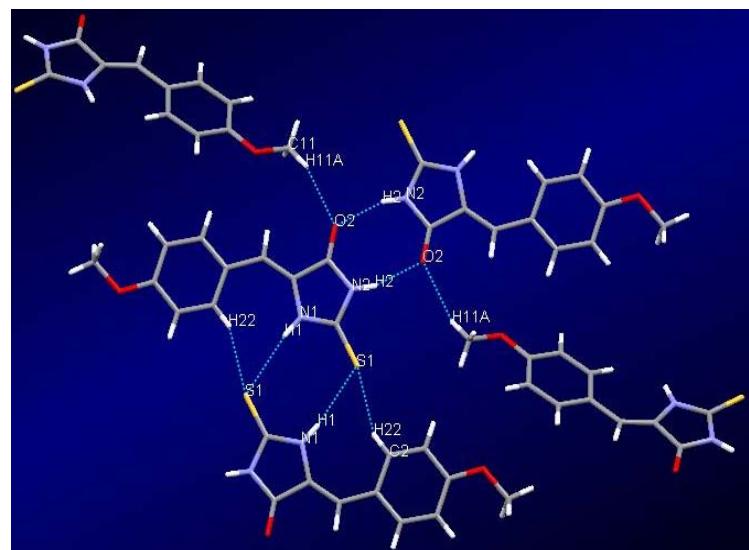
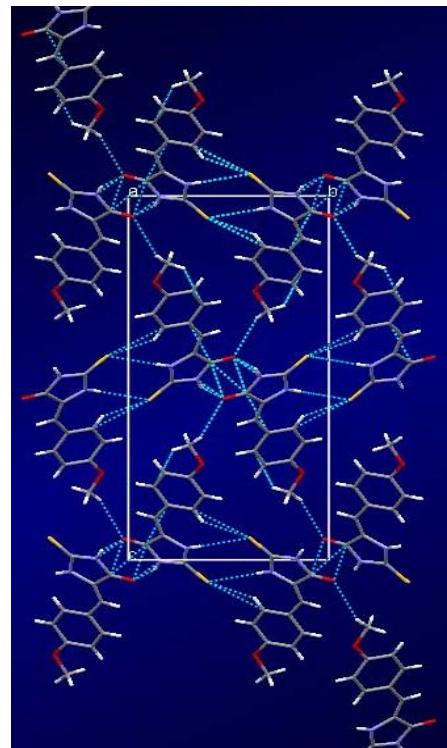
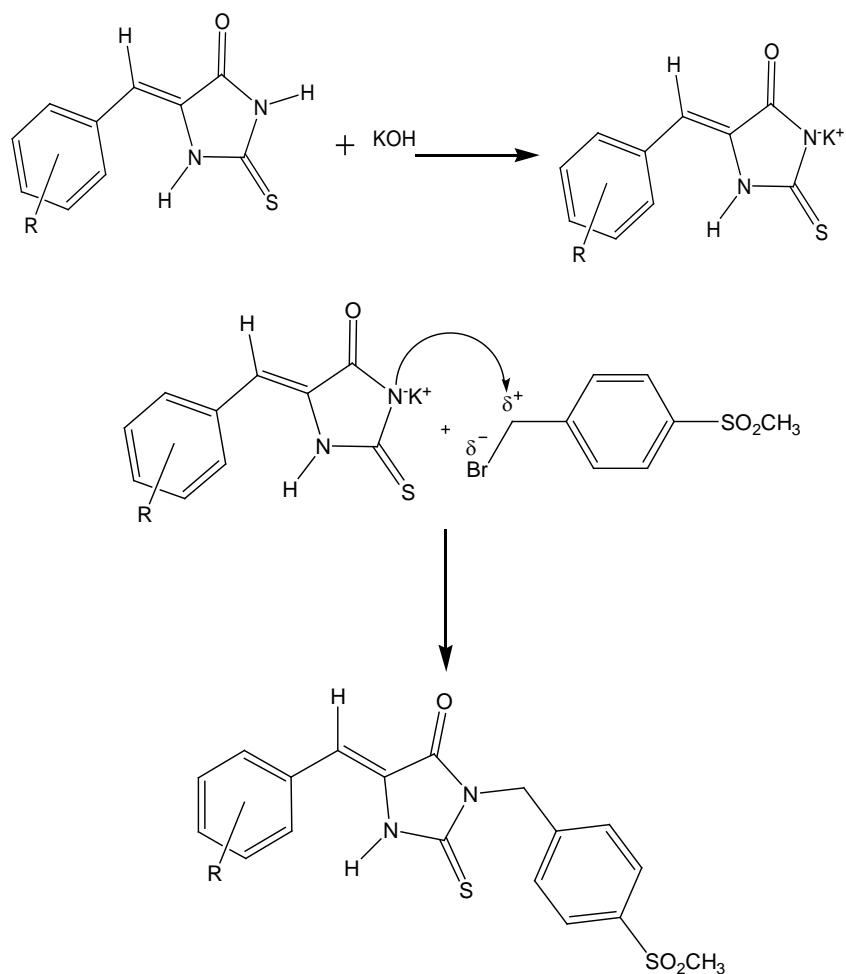


Figura 23- Empacotamento Cristalino Projetado na Direção do Eixo Cristalográfico [A]



5.1.3. Derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas (LPSF/NN)

Os derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas (LPSF/NN) foram obtidos através de uma reação de *N*-alquilação, ou seja, uma substituição nucleofílica de segunda ordem (SN_2) na posição 3 do núcleo 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, como demonstrado no esquema 10.

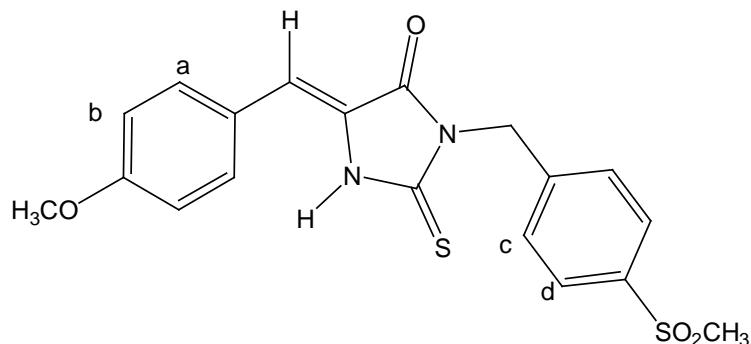


Esquema 10: Mecanismo de *N*-alquilação dos derivados da série 3-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

O hidrogênio, ligado ao átomo de nitrogênio da posição 3 do anel imidazolidinico, é suficientemente ácido para ser abstraído pela base, dando condições para formação do sal. O sal se comporta como um agente nucleofílico que reagindo com o haleto de alquila, formam os derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN) (FINKBEINER, 1969).

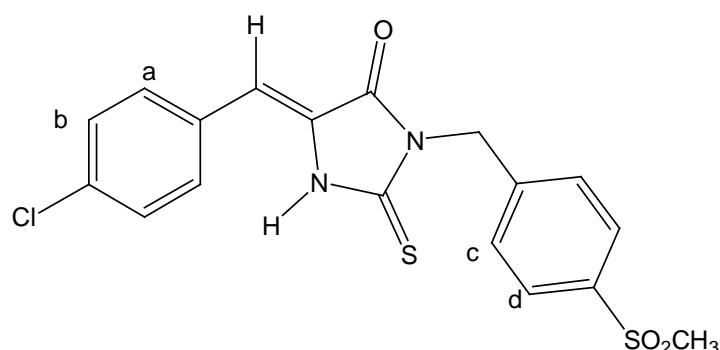
5.2. Dados Experimentais

5-(4-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-308)



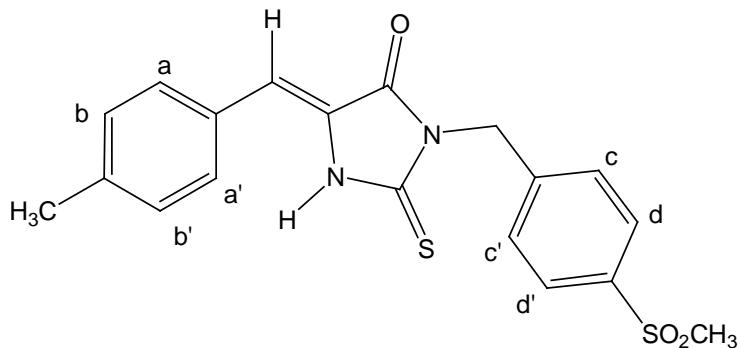
- F.M. $C_{19}H_{18}N_2O_4S_2$; M.M. 402; P.F. 198-199°C; Rdt. 38,17%; Rf. 0,5 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3068 (N-H), 1698 (C=O), 1510 (C=S), 1412 (O=S=O).
- RMN 1H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,18 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,82 (s, 3H, -OCH₃), 4,64 (s, 2H, CH₂-), 6,72 (s, 1H, -CH=), 11,77 (s, 1H, NH), **(b)** 7,09 (d, 2H, benzilideno, $J=8,7$ Hz), **(a)** 8,13 (d, 2H, benzilideno, $J=8,7$ Hz), **(c)** 7,78 (d, 2H, benzil, $J=8,1$), **(d)** 7,9 (d, 2H, benzil, $J=8,1$ Hz).
- RMN ^{13}C (100 MHz, ppm, DMSO-d6): δ 160 (C=O), 55,2 (OCH₃), 139 (Cq Ar), 133 (CH Ar), 129 (Cq Ar), 127 (CH Ar), 121 (CH Ar), 114 (CH Ar)
- MS(EI+) calc. 407,0708; obtido: 407,0780.

5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-309)



- FM. $C_{18}H_{15}O_3N_2S_2Cl$; MM.406,5; PF. 243-244°C; Rdt. 73,9%; Rf.0,6 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3125 (N-H), 1706 (C=O), 1510 (C=S), 1410 (O=S=O).
- RMN¹H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,66 (s, 2H, CH₂-), 6,76 (s, 1H, -CH=), 11,93 (s, 1H, NH), **(b)** 7,53 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,7$ Hz), **(a)** 8,18 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,7$ Hz), **(c)** 7,79 (d, 2H, benzil, $J= 7,5$), **(d)** 7,92 (d, 2H, benzil, $J= 8,4$ Hz).
- RMN ¹³C (100 MHz, ppm, DMSO-d6): δ 170 (C=S), 164 (C=O), 143 (Cq Ar), 139 (Cq Ar), 134 (Cq Ar), 132 (CH Ar), 128 (Cq Ar), 127 (CH Ar).
- MS(EI+) calc. 406,0213; obtido: 406,0280

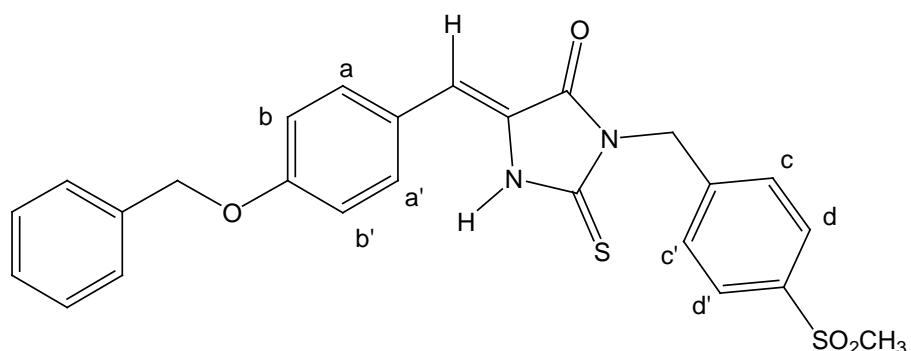
5-(4-metil-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-310)



- FM. $C_{19}H_{18}O_3N_2S_2$; MM. 386; PF. 227-228°C; Rdt.65,4%; Rf. 0,55 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3063 (N-H), 1711 (C=O), 1512 (C=S), 1411 (O=S=O).
- RMN¹H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 2,35 (s, 3H, -CH₃), 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,65 (s, 2H, CH₂-), 6,73 (s, 1H, -CH=), 11,84 (s, 1H, NH), **(b b')** 7,28 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,1$ Hz), **(a a')** 8,05 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,1$ Hz), **(d d')** 7,89 (d, 2H, benzil, $J= 8,4$), **(c c')** 8,0 (d, 2H, benzil, $J= 8,4$ Hz).

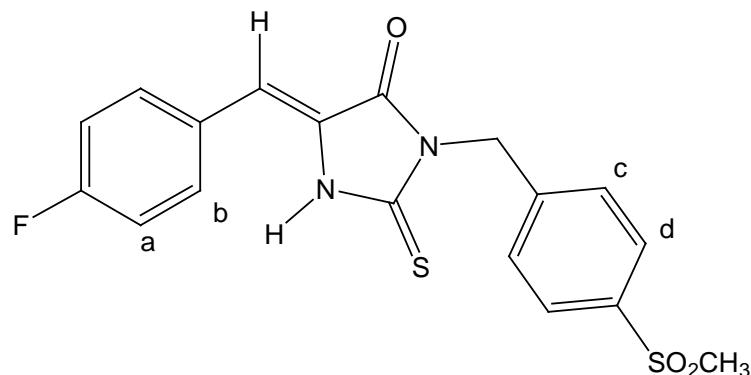
- RMN ^{13}C (100 MHz, ppm, DMSO-d6): δ 170 (C=S), 162 (C=O), 143 (CqAr), 139 (Cq Ar), 138 (Cq Ar), 131 (CH Ar), 129,24 (CH Ar), 127 (CHAr), 121 (CH Ar).
- MS(EI+) calc. 386,0759; obtido: 386,0850

5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-311)



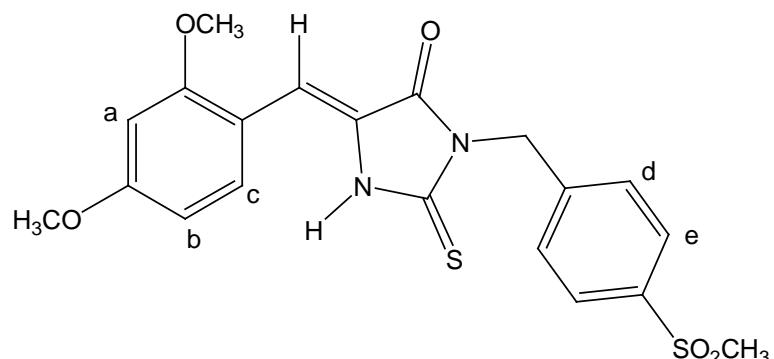
- FM. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$; MM. 478; PF. 210-211°C; Rdt. 48,5%; Rf. 0,6 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3118 (N-H), 1702 (C=O), 1504 (C=S), 1405 (O=S=O).
- RMN ^1H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,65 (s, 2H, CH₂-), 5,18 (s, 2H, -OCH₂), 6,73 (s, 1H, -CH=), 7,28 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,1$ Hz), 7,4 (m, 5H, benziloxi, $J=$), 8,05 (d, 2H, benzilideno, $J= 8,1$ Hz), 8,0 (d, 2H, benzil, $J= 8,4$), 8,0 (d, 2H, benzil, $J= 8,4$ Hz).
- RMN ^{13}C (100 MHz, ppm, CDCl₃): δ 170,3 (C=S), 161,8 (C=O), 143,65 (Cq Ar), 139,69 (Cq Ar), 137,2 (Cq Ar), 136,6 (Cq Ar), 133,2 (CH Ar), 129,7 (CH Ar), 128,3 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 127,66 (CH Ar), 127,06 (CH Ar), 126,99 (CH Ar)
- MS(EI+) calc. 478,1021; obtido: 478,1223

**5-(4-Fluor-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona
(LPSF/NN-312)**



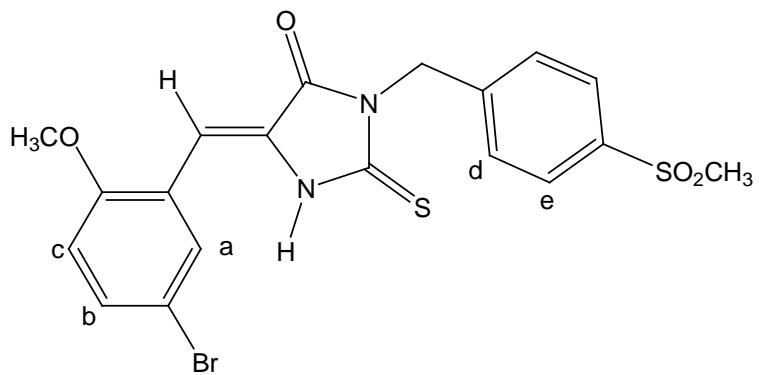
- FM. $C_{18}H_{15}O_3N_2S_2F$; MM. 390; PF. 230-231°C; Rdt. 52%; Rf. 0,56 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3124 (N-H), 1704 (C=O), 1509 (C=S), 1414 (O=S=O).
- RMN¹H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,17 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,65 (s, 2H, CH₂-), 6,73 (s, 1H, -CH=), 11,84 (s, 1H, NH), **a** 8,09 (d, 2H, benzilideno, $J= 10,4$ Hz), **b** 7,20 (d, 2H, benzilideno, $J= 10,4$ Hz), **c** 7,9 (d, 2H, benzil, $J= 8,0$ Hz), **d** 7,8 (d, 2H, benzil, $J= 8,0$ Hz).
- RMN ¹³C (100 MHz, ppm, CDCl₃): δ 170,1 (C=S), 164,9 (C=O), 143,44 (Cq Ar), 139,8 (Cq Ar), 136,4 (Cq Ar), 130,4 (Cq Ar), 129,6 (CH Ar), 127,5 (CH Ar), 127,0 (CH Ar), 116,1 (CH Ar)
- MS(EI+) calc. 390,0508; obtido: 390,0552

5-(2,4-dimetoxi--benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-318)



- FM. $C_{20}H_{20}O_5N_2S_2$; MM. 432; PF. 224-225°C; Rdt. 38,7%; Rf. 0,52 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3132 (N-H), 17013 (C=O), 1498 (C=S), 1410 (O=S=O).
- RMN¹H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,48 (s, 6H, OCH₃), 3,18 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,63 (s, 2H, CH₂-), 6,61 (s, 1H, -CH=), 11,67 (s, 1H, NH), **a** 7,06 (s, 1H, benzilideno), **b** 6,68 (d, 2H, benzilideno, *J*= 8,8 Hz), **c** 8,64 (d, 2H, benzilideno, *J*= 8,8 Hz), **d** 7,9 (d, 2H, benzil, *J*= 8,0 Hz), **e** 7,7 (d, 2H, benzil, *J*= 8,0 Hz).
- RMN ¹³C (100 MHz, ppm, DMSO-d6): δ 170,3 (C=S), 162,3 (C=O), 146,5 (Cq Ar), 139,3 (Cq Ar), 136,6 (Cq Ar), 132,9 (CH Ar), 129,7 (CH Ar), 127,7 (CH Ar), 115,4 (CH Ar), 115,05 (Cq Ar), 106,3 (CH Ar), 55,7 (OCH₃), 55,4 (OCH₃).
- MS(EI+) calc. 432,0814; obtido: 4320,1144

5-(2-metoxi-5-bromo-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-319)



- FM. $C_{19}H_{17}N_2O_4S_2Br$; MM. 480; PF. 248-249°C; Rdt. 79,8%; Rf. 0,52 Benz/Acoet 6:4
- IV cm^{-1} (KBr 1%) 3124 (N-H), 1705 (C=O), 1510 (C=S), 1412 (O=S=O).
- RMN¹H 300 MHz (δ ppm, DMSOD₆) 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 3,20 (s, 3H, SO₂CH₃), 4,62 (s, 2H, CH₂-), 6,97 (s, 1H, -CH=), 11,96 (s, 1H, NH), **(a)**

8,90 (d, 1H, benzilideno, $J= 2,4$ Hz), **(b)** 7,52 (dd, 1H, benzilideno, $J= 9,0$ Hz), **(c)** 7,02 (d, 2H, benzilideno, $J= 9,0$ Hz), **(d)** 7,83 (d, 1H, benzil, $J= 8,7$ Hz), **(e)** 7,91 (d, 2H, benzil, $J= 8,1$ Hz).

- RMN ^{13}C (100 MHz, ppm, DMSO-d6): δ 170,06 (C=S), 164,61 (C=O), 143,5 (Cq Ar), 139,7 (Cq Ar), 133,3 (Cq Ar), 129,9 (CH Ar), 127,03 (CH Ar), 124,5 (CH Ar), 125,1 (CH Ar), 113,7 (Cq Ar), 112,2 (CH Ar), 56,06 (OCH₃)
- MS(EI+) calc. 479,9813; obtido: 480,1144

De acordo com Kingsbury e colaboradores em 1976 estes derivados, teoricamente, podem existir nas configurações diastereoisoméricas *Z* e *E*. Os autores utilizaram os valores das constantes de acoplamento vicinal 3J (C-H), calculados a partir da espectroscopia de RMN ^{13}C de vários alquenos, para a determinação da configuração do isômero obtido a partir da síntese destes compostos. Segundo os autores, em geral, constantes de acoplamento vicinal (3J C-H) entre o carbono da carbonila presente no anel e o próton benzilidênico na ordem de 4,3-10 Hz indicavam que os mesmos apresentavam configuração *Z*. Por outro lado, valores das constantes na ordem de 9,5-16,9 Hz confirmavam a configuração *E*.

De maneira análoga, diversos outros autores confirmaram a configuração *Z* ou *E* da dupla ligação em várias moléculas contendo os anéis 2,4-tiazolidinadiona, imidazolidinadiona e rodanina, bem como derivados de hidantoinas e tiohidantoinas (MENEZES et al., 1992; LIMA et al., 1992). Segundo os autores, nos espectros de RMN ^1H em presença do reagente de deslocamento Eu(fod)3, ocorreram mudanças no deslocamento químico do próton benzilidênico em todas as moléculas analisadas, bem como não foi identificado a presença do isômeros *E*, sob diferentes condições de síntese. Em conclusão, apenas o sinal do próton de configuração *Z* foi detectado, apresentando deslocamentos químicos na faixa de 7,72-7,97 ppm. Nos espectros de RMN ^{13}C , os sinais do CH arilideno apareceram na faixa de 130,1-

132,8 ppm. De acordo com Aquino (2007) podemos sugerir que todas moléculas obtidas por essa rota sintética possuem a configuração Z.

Os espectros de IV mostraram fortes bandas de absorções entre 1700 a 1780 cm^{-1} , dando indicio da presença da carbonila na estrutura sintetizada, essas variações nos valores diz respeito ao acoplamento simétrico e assimétrico entre as vibrações das carbonilas (KIMURA & NAGAO, 2003). Os espectros também mostram bandas de absorção na região próxima de 3100 cm^{-1} , confirmando a presença de N1-H, assinaladas como modos de estiramento N-H que fazem ligação de hidrogênio (NYQUIST & FIEDLER, 1995). Os espectros mostraram também numerosas bandas na região de 1500 cm^{-1} (figura 24), comum em 2-tio-hidantoínas, ocorrendo um acoplamento entre as vibrações C-S (COGROSSI, 1972).

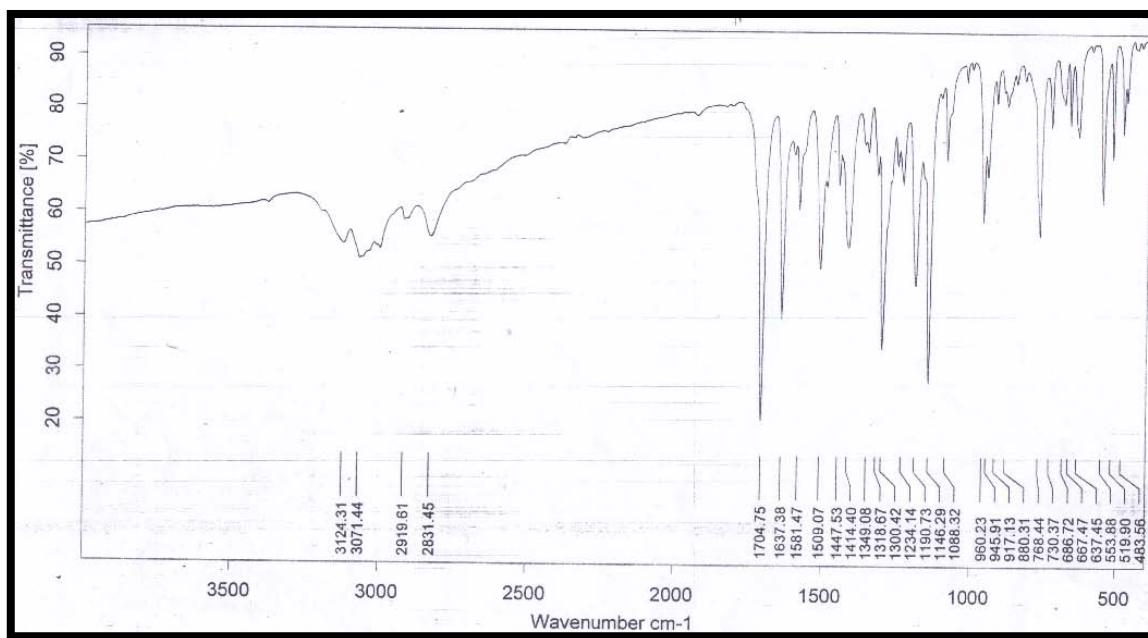


Figura 24: Espectro de infravermelho em pastilha de KBr do LPSF/NN-312

Os espectros de RMN ^1H mostraram sinais característicos do N1-H na faixa proximo de 11,00 ppm. (KLEINPETER *et al*, 1997). Com vista nos resultados apresentados, faixas entre 7,8 e 8,0 ppm correspondem aos hidrogênios aromáticos do grupo benzílico, todos substituídos em posição *para* do anel benzílico pelo grupamento sulfonil. Os sinais do grupamento benzilidênico apresentam deslocamentos químicos em duas regiões entre 7,09 – 8,9 ppm. Em trabalho realizado por Aquino (2007) a configuração *Z* para o hidrogênio dos derivados 5-benzilideno-4-tiazolidinonas foi atribuída com base na análise dos espectros de RMN ^1H , isso nos leva a concluir que nossos compostos apresentem mesma configuração. Os sinais característicos dos grupos $=\text{CH}$ e CH_2 apareceram em forma de singletos entre 6,72 - 6,9 ppm e 4,64– 4,65 ppm, respectivamente. Os sinais característicos dos grupos $=\text{CH}$ e CH_2 apareceram em forma de singletos entre 6,72 - 6,9 ppm e 4,64– 4,65 ppm, respectivamente (figura 25).

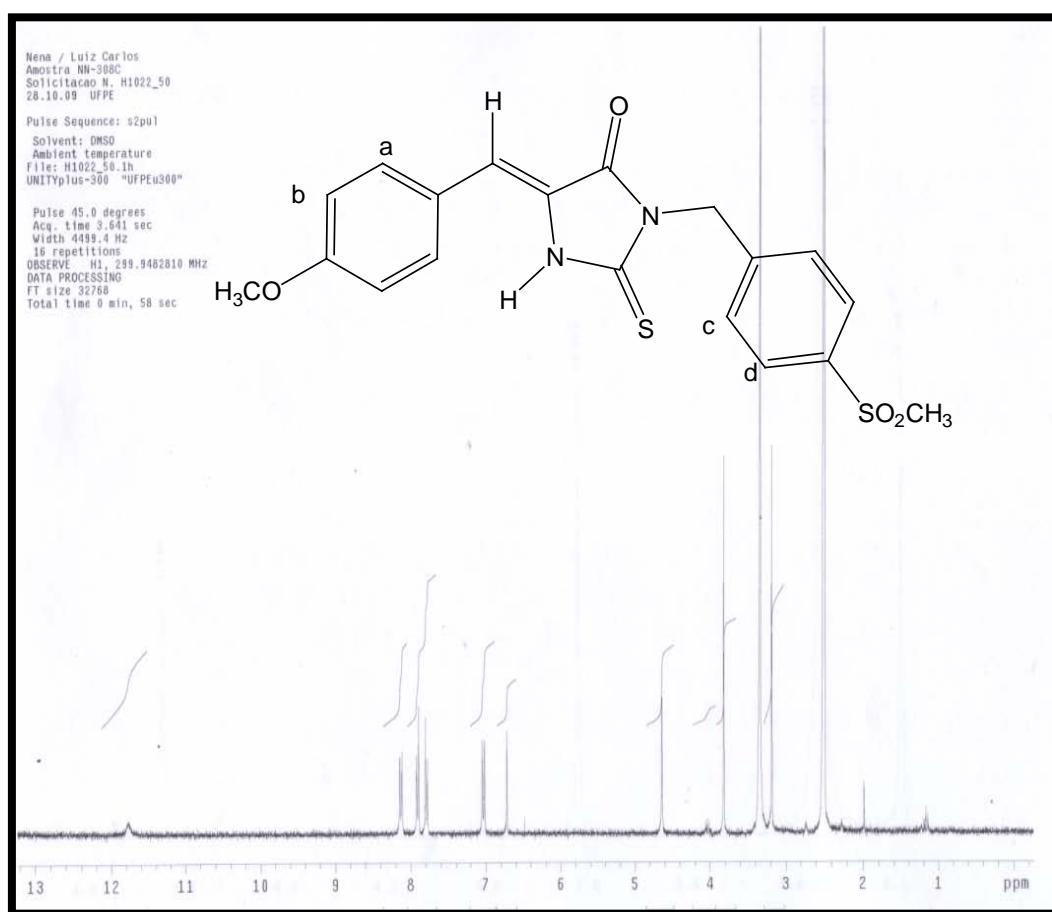


Figura 25: Ressonância Magnética Nuclear do LPSF/NN 308

Estudo de Modelagem Molecular

6. Estudo de Modelagem Molecular

6.1. Metodologia

As geometrias das imidazolidinas foram inicialmente otimizadas usando o programa SPARTAN 08 (Spartan '08 Tutorial and User's Guide; Wavefunction: Irvine, CA, 2008) seguindo os critérios de convergência padrão. A preferência pela configuração Z da dupla ligação exocíclica foi confirmada.

A afinidade relativa desses compostos em relação ao seu potencial alvo biológico foi avaliada através de estudos de *docking* molecular usando a estrutura da enzima Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ), co-cristalizada com rosiglitazona (fármaco comercial de referência). A estrutura da enzima foi obtida a partir do banco de dados de proteína PDB (Protein Data Bank, <http://www.pdb.org>) sob o código PDB 2PRG. O programa GOLD 4.0 (JONES *et al.*, 1997) foi utilizado para realizar os cálculos de *docking* molecular. O sítio ativo foi definido como todos os resíduos contidos no raio de 6,5 Å a partir do ligante co-cristalizado, a rosiglitazona. Foi realizado o *re-docking* do ligante rosiglitazona como teste do protocolo do programa. O perfil de ligação proposto para as imidazolidinas foi determinado pelo maior score dentre as 10 melhores soluções geradas de acordo com a função de pontuação GOLDSCORE.

6.2. Resultados e Discussão

As soluções de *docking* na estrutura da PPAR γ foram comparadas com a posição de *docking* da rosiglitazona no mesmo receptor, como mostrado nas figuras 26 e 27.

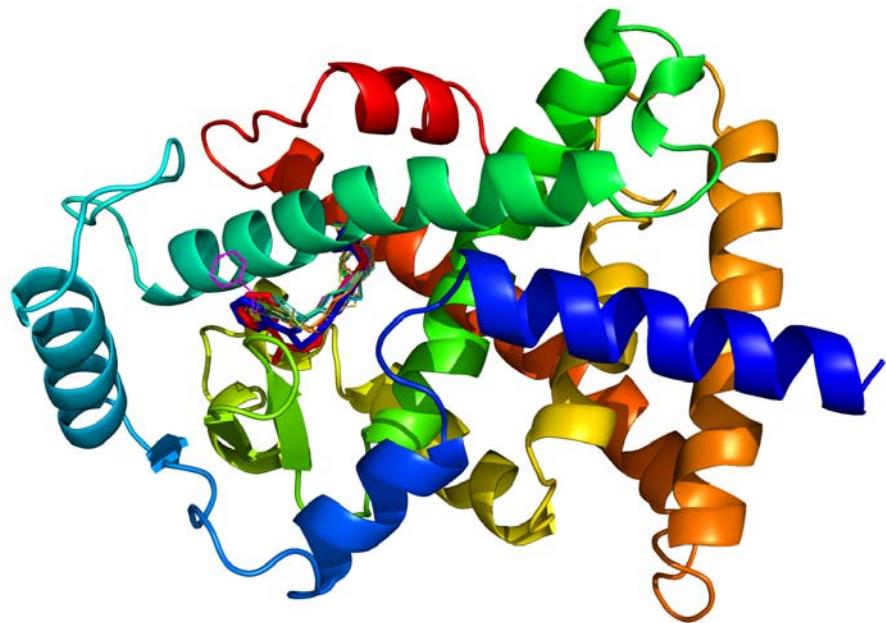


Figura 26. Superposição das soluções de *docking* para as 7 imidazolidininas (modelo lines, várias cores) e da rosiglitazona (modelo stick, em vermelho) para o receptor PPAR- γ (modelo cartoon). A rosiglitazona co-cristalizada (experimental) também está representada (modelo stick, em azul). Todas as figuras foram geradas usando o programa PyMOL [4].

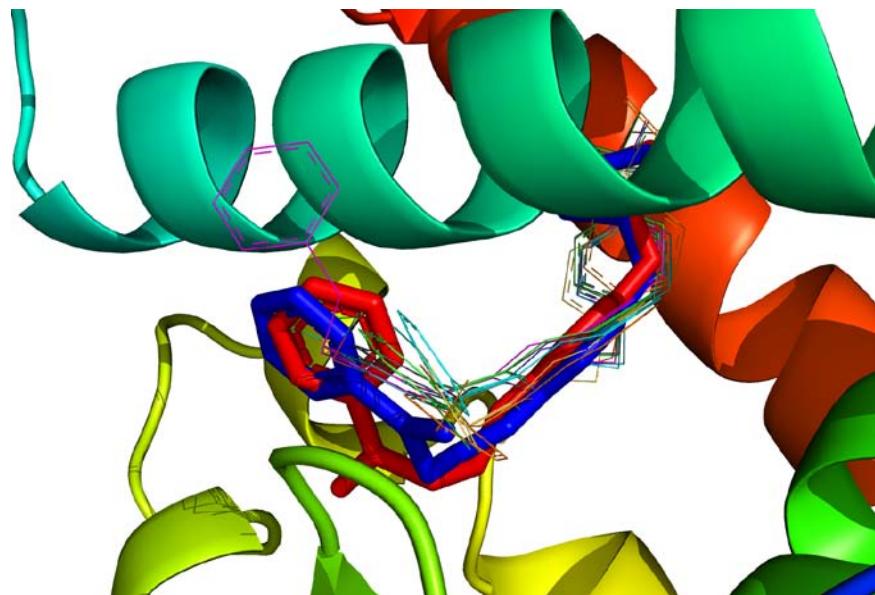


Figura 27. Visão detalhada da superposição (Figura 26) das soluções de *docking* para as 7 imidazolidininas (modelo lines, várias cores) e da rosiglitazona (modelo stick em vermelho) no sítio ativo do receptor PPAR- γ (modelo cartoon). A rosiglitazona co-cristalizada (experimental) também está representada (modelo stick em azul).

As posições de *docking* para os ligantes foram posicionadas junto com a estrutura do sítio ativo bem caracterizado do PPAR- γ . Em uma análise mais detalhada desses ligantes com o sítio ativo, é possível observar que alguns resíduos importantes estão envolvidos em interações hidrofílicas (ligações de hidrogênio) com as imidazolidinas e a rosiglitazona, como pode ser visto nas figuras 28-29. Um resumo de todas as interações intermoleculares pode ser visto na tabela 4.

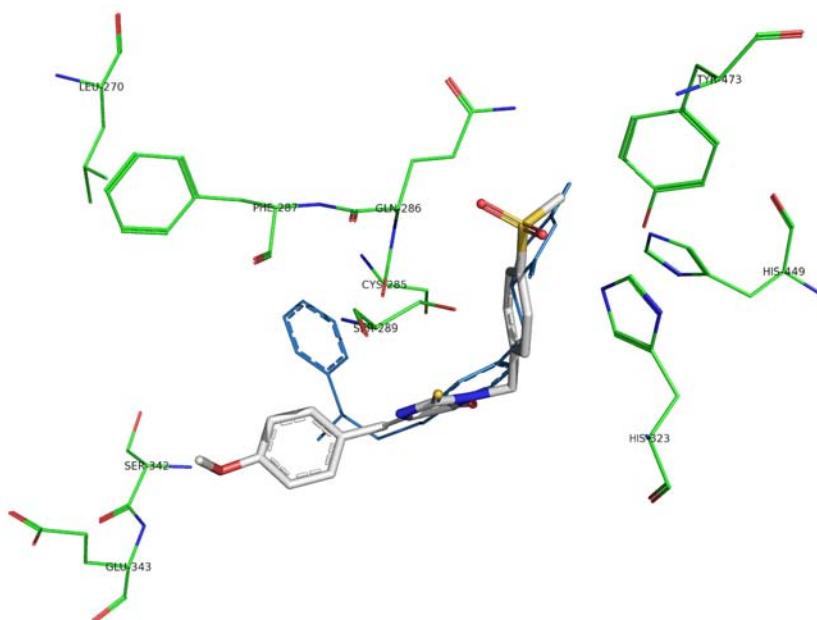


Figura 28. Solução de docking para a molécula **NN-308** (modelo stick) e os resíduos importantes (modelo lines em verde) do sítio ativo da PPAR- γ . A rosiglitazona co-cristalizada (experimental) também está representada (modelo lines em azul).

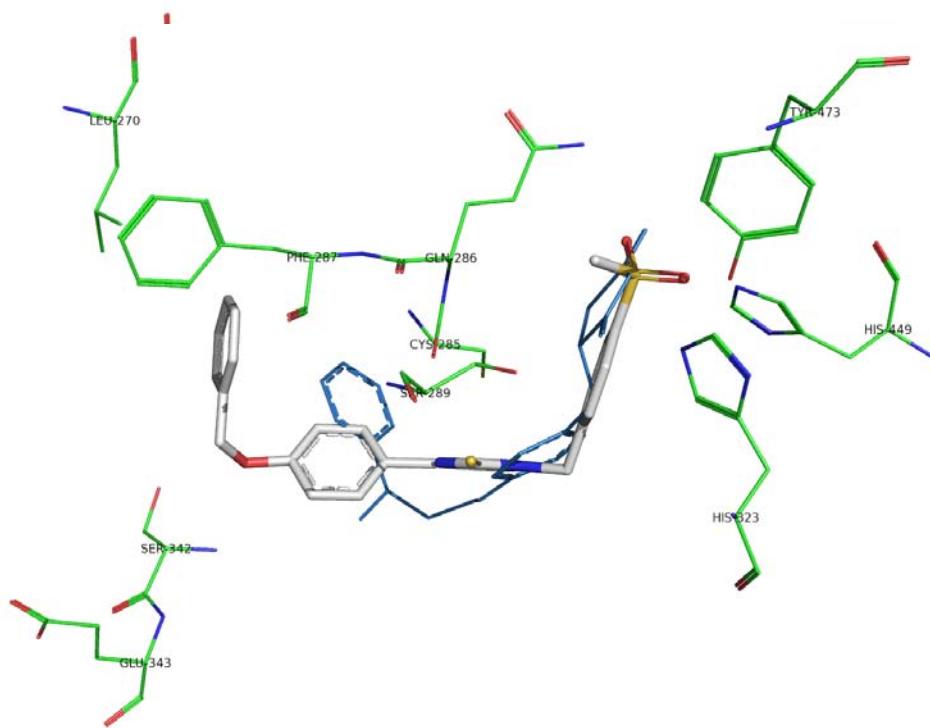


Figura 29. Solução de docking para a molécula **NN-309** (modelo stick) e os resíduos importantes (modelo lines em verde) do sítio ativo da PPAR- γ . A rosiglitazona co-cristalizada (experimental) também está representada (modelo lines em azul).

É possível constatar que o grupo sulfona ($O=S=O$) faz ligações de hidrogênio em cada solução de *docking*, o que confirma a grande importância do mesmo para a ligação em PPAR- γ . O anel imidazolidílico também apresenta alta tendência de estabelecer ligações de hidrogênio com o sítio ativo do receptor.

A molécula da série estudada que apresentou a mais alta afinidade (alto score) pelo receptor PPAR- γ foi a 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(4-metil-sulfonil-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-311), registrando um score de 74,91 como mostrado na figura 30.

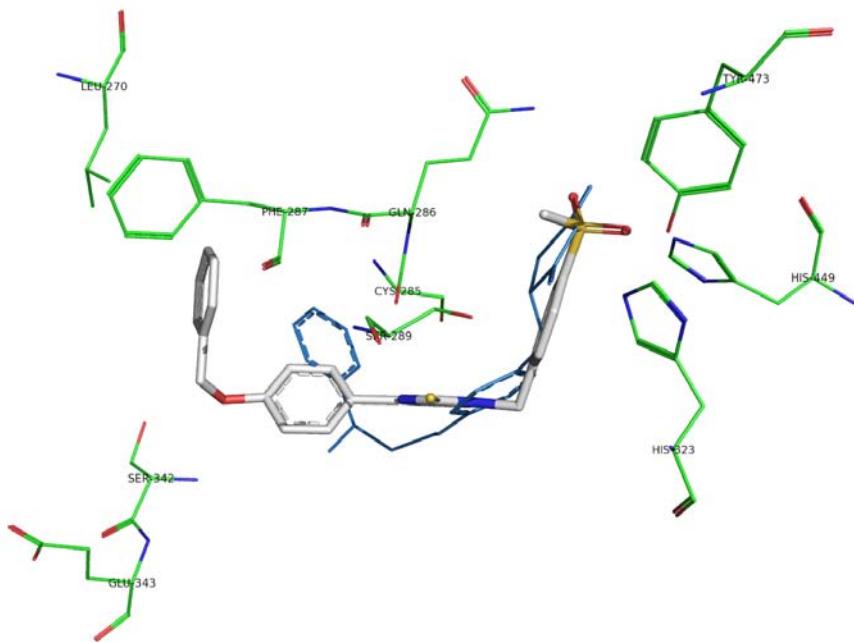


Figura 30. Solução de docking para a molécula **NN-311** (modelo stick) e os resíduos importantes (modelo lines em verde) do sítio ativo da PPAR- γ . A rosiglitazona co-cristalizada (experimental) também está representada (modelo lines em azul).

Esta alta afinidade pode ser confirmada, a nível molecular, pelo grande número de interações intermoleculares (ver tabela 4) que estabilizam esta molécula no sítio ativo da enzima.

Tabela 4. Tabela com as interações intermoleculares observadas para as soluções de *docking* em PPAR- γ , juntamente com seus respectivos scores. L.H.: Ligação de Hidrogênio. C.H.: Contatos Hidrofóbicos.

Resíduos	NN-308	NN-309	NN-310	NN-311	NN-312	NN-318	NN-319	Rosiglitazona
LEU270				C.H.				
CYS285	L.H.			L.H.	L.H.	L.H.	L.H.	L.H.
GLN286		L.H.						
PHE287				C.H.				
SER289	L.H.							
SER342	L.H.	L.H.		L.H.		L.H.		L.H.
GLU343	L.H.							
TYR473	L.H.							
<i>Docking</i> SCORES	66,55	63,22	62,15	74,91	62,03	71,48	70,60	68,04

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram sintetizado uma série de compostos pertencentes à classe das 5-benzilideno-3-(4-metil-sulfônio-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-onas, introduzindo o grupo sulfônio na posição *para* do anel benzílico nos derivados imidazolidinicos obtidos, pois acreditamos em uma contribuição positiva na atividade antiinflamatória, visto que outros trabalhos na literatura mostraram êxito com esse grupo na mesma posição do anel arílico.

Os compostos foram sintetizados através de eficientes metodologias de síntese e purificação, apresentando rendimentos entre 36-80%. Todos foram caracterizados através de suas propriedades físico-químicas, bem como por métodos espectroscópicos convencionais (RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV). Os espectros de RMN e IV apresentaram-se consistentes com as respectivas estruturas.

Em adição, está em fase de andamento os estudos direcionados, visando principalmente a detecção da atividade antiinflamatória dos compostos sintetizados. Para tanto, os novos compostos estão sendo testados pelo Grupo de Cronofarmacologia da Universidade de São Paulo (USP) pela professora Sandra Farsky

Sendo assim, com os resultados da atividade biológica em mãos, criam-se perspectivas para a realização de novas sínteses com outros radicais com o objetivo de identificar novos grupos com atividade antiinflamatória, ou ainda otimizar moléculas já sintetizadas, aumentando assim o arsenal terapêutico para o combate à inflamação.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

ABADI, A. H.; HEGAZY, G. H.; ZAHER, A. A. E. Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.13, p. 5759–5765, 2005.

ALBUQUERQUE, M. C. P. A.; SILVA, T. G.; PITTA, M. G. R.; SILVA, A. C. A.; SILVA, P.G.; MALAGUENO,E.; SANTANA,J.V.; WANDERLEY,A.G.; LIMA,M.C.S.; GALDINO,S.L.; BARBE,J.; PITTA,I.R., Synthesis and schistosomicidal activity of new substituted thioxo-imidazolidine comounds, **Pharmazie**, v. 59, p.1-5, 2004.

ALBUQUERQUE, M. C. P. A.; SILVA, T. G.; PITTA, M. G. R.; SILVA, A. C. A.; SILVA, P.G.; MALAGUENO,E.; SANTANA,J.V.; WANDERLEY,A.G.; LIMA,M.C.S.; GALDINO,S.L.; BARBE,J.; PITTA,I.R. Synthesis and schistosomicidal activity of new substituted thioxo-imidazolidine compounds. **Pharmazie**, v. 60(1), p. 13-17, 2005.

ALLEN, F.H., KENNARD, O., WATSON, D.G., BRAMMER, L., ORPEN, A. G. & TAYLOR, R. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2** (1987) pp. S1-19.

ANVISA CANCELA REGISTRO DE ANTIINFLAMATÓRIOS. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/031008.htm>> acesso em: 22 de setembro de 2009.

ASAKO, H.; KUBES, P.; WALLACE, J.; GAGINELLA, T.; WOLF, R.E.; GRANGER, D. N. Indomethacin-induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** v. 262. p. 903-8. 1992.

ARAUJO L. F. et al.; Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 85 (3), Setembro 2005.

AQUINO, T. M. Síntese e avaliação das atividades anti-Toxoplasma gondii e antimicrobiana de Benzaldeído 4-fenil-3-tiossemicarbazonas e derivados 2[(fenil-4-tiazolidinona-5-substituídos. **Tese de doutorado**, Departamento de Ciências Farmacêutica. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R. A Química Medicinal de N-Acildrazonas: Novos Compostos-Protótipos de Fármacos Analgésicos, Antiinflamatórios e Anti-Trombóticos. **Química Nova**. v. 25 (1), p. 129-148, 2002.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artes Médicas. 2001.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R. Estratégia de Simplificação Molecular no Planejamento Racional de Fármacos: A Descoberta de Novo Agente Cardioativo. **Química Nova**. v. 25, p. 1172-1180, 2002.

BATEMAN, J.H. Hydantoin and derivatives. *In: GRAYSON; MARTIN; ECKROTH, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, New York: Wiley, v.12, p.692-711, 1980.

BANNENBERG GL, CHIANG N, ARIEL A, ARITA M, TJONAHEN E, GOTLINGER KH, Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. **J Immunol.**, v. 174, p. 4345–4355, 2005.

BEHRINGER, Hans; Schmeidl, Karl. The reductive hydrolytic cleavage of 2-thiohydantoins to .alpha.-formylamino acid amides. **Chemische Berichte**, v. 90 p. 2510-16, 1957.

BRANDÃO, S. S. F.; ANDRADE,A.M.C.; PEREIRA,D.T.M.; BARBOSA FILHO,J.M.; LIMA,M.C.A.; GALDINO, S.L.; PITTA,I.R.; BARBE,J., A novel way of

synthesis of 1,3,5-trisubstituted-2-thioxoimidazolidiones, **Heterocyclic Communications.**, v. 10, p. 9-14, 2004.

BRANDÃO, S. S. F.; GUARDA, V.L.; PITTA, I.R.; CHANTEGREL, J.; LIMA, M.C.A.; GALDINO, S.L.; THOMASSON, F.; LUU-DUC, C., Synthesis and strutural study of substituted arylideneimidazolidines and arylidenebenzothiazines, **Boll.Chim.Farm.**, v. 139, p. 54-58, 2000.

BELIZÁRIO, J. E. Citocinas: os guias das defesas do organismo. **Revista Ciência Hoje**. v. 38, p. 36-43, 2006.

BOKYUNG, S.; PARK, S.; YU, B. P.; CHUNG, H. Y. Amelioration of age-related inflammation and oxidative stress by PPAR α activator: suppression of NF- κ B by 2,4-thiazolidinedione. **Experimental Gerontology**. p. 1-10. 2006.

BURGER, A. Isosterism and bioisosterism in drug design. **Prog. Drug. Res.**, v. 37, p. 287-371, 1991.

CARMI, C.; CAVAZZONI, A.; ZULIANI, V.; LODOLA, A.; BORDI, F.; PLAZZI, P. V.; ALFIERI, R. R.; PETRONINI, P.G.; MOR, M. 5-Benzylidene-hydantoins as New EGFR Inhibitors with Antiproliferative Activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v.16. p. 4021-5, 2006.

CARVALHO, W. A., CARVALHO, R. D. S., SANTOS, F. R. Analgésicos Inibidores Específicos Da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. **Rev Bras Anestesiologia**. v. 54, n. 3. p. 448 –64, 2004.

CAVALCANTI AMORIM, E. L.; FERREIRA B. S. S.; MORAIS CAVALCANTI, C.O.; GALDINO, S.L.; PITTA, I.R.,; Luu-Duuc, C.; **Ann. Pharm. Fr.**, v. 2, p. 103, 1992.

CAVIER, R., **Chemistry therapy**, v.4, p.381, 1969.

CELOTTI, F.; LAUFER, S. Anti-inflammatory Drugs: New Multitarget compounds to Face an old Problem. The Dual Inhibition Concept. **Pharmacological Research**, v. 43, No. 5, 2001.

CHEN, Q. H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Design, synthesis, and biological evaluation of linear 1-(4-, 3-or 2-methylsulfonylphenyl)-2-phenylacetylenes: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 13, p. 6425–6434, 2005.

CHEN, Q.H.; RAO, P. N. P. ; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of a novel class of rofecoxib analogues as dual inhibitors of cyclooxygenases (COXs) and lipoxygenases (LOXs). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.14, p.7898–7909, 2006.

COCCO, M. T.; CONGIU, C.; ONNIS, V.; MORELLI, M.; CAULI, O. Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 38, p. 513-518, 2003.

COUTO, J.A. Novos Compostos 5-(4-metil-sulfonil-benzilideno)-imidazolidínicos e tiazolidínicos: Síntese, Elucidação Estrutural e Atividade Antiinflamatória. **Dissertação de Mestrado**. Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2006

COGROSSI, P.; **Spectrochim. Acta, Part A**, v. 28, p. 855, 1972.

CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. **Farmacologia Moderna** 4^a Edição, Editora Guanabara Koogan, 1994.

DAVID S. L.; What makes a good anti-inflammatory drug target?. **Drug Discovery Today**. Cambridge, MA, USA. v. 11, n. 5/6. 2006.

DEVLIN, T.M. **Manual de bioquímica com relações clínicas**. São Paulo:Edgard Bulcher, p.265-269,1998.

DEULOFEU, Venancio. Amino acids. IX. Condensation of resorcyaldehyde with hippuric acid, and 2,4-dihydroxyphenylalanine. **Berichte der Deutschen Chemischen**, v. 69B, p. 2456-9, 1936.

DYLAG, T.; ZYGMUNT, M.; MACIA, D.; HANDZLIK, J.; BEDNARSKI, M.; FILIPEK, B.; KIEC'-KONONOWICZ, K. Synthesis and Evaluation of In Vivo

Activity of Diphenylhydantoin Basic Derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 39. p. 1013–27. 2004

DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; VAN DE PUTTE, L. B. A.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease. **The FASEB Journal.** v. 12. [Não Paginado]. 1998.

EDWARDS, J. D.; PIANKA, M. Fungitoxicity. IV. Fungitoxicity of certain ethylenic compounds. **Journal of the Science of Food and Agriculture.**, v.14. p. 55-8, 1963.

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

ENRAF-NONIUS COLLECT; NONIUS BV: Delft, The Netherlands, (1997-2000).

FERREIRA, D.T. Síntese e semi-síntese. *In: ANDREI, C.C.; FERREIRA, T.D.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular. Um curso prático.* 1.ed. São Paulo: Malone, 2003.

FINKBEINER, H. The carboxylation of hydantoins. **J. Org. Chem.**, v. 30, p. 3414-3419, 1965.

FLOWER, R. J. The development of COX 2 inhibitors. **Nature Reviews.** V. 2. 2003.

FOYE, W.O., LEMKE,T.L., WILLIAMS,D.A. Principles of medicinal chemistry. Ed. **Library of congress cataloging in publication data.** 4^a ed.USA: p. 961, 1995.

FRIEDMAN, H. L. Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity, Washington, EUA, **National Academy of Science**, n. 206. p. 295. 1951.

FURST, D. E. Pharmacology and efficacy of cyclooxygenase (COX) inhibitors. **Am. J. Med.**, v. 107, p. 18, 1999.

GADDI A, CÍCERO AFG, PEDRO EJ. Clinical perspectives of anti-inflammatory therapy in the elderly: the lipoxygenase (LOX)/cyclooxygenase (COX) inhibition concept. **Arch Gerontol Geriatr.**, v. 38, p. 201-212, 2004.

GLEZER, I.; MARCOURAKISA, T.; AVELLARC, M. C. W. ; GORENSTEINA, C.; SCAVONE, C.. O Fator de Transcrição NF- κ B nos Mecanismos Moleculares de Ação de Psicofármacos. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 22, p. 26-30, 2000.

G.M. SHELDICK, SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen, Germany, (2008).

GOODMAN & GILMAN; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10^a edição. Editora McGram-Hill Interamericana do Brasil Ltda. Rio de Janeiro. 2005.

GOTO, Giichi; Nagaoka, Akinobu. Preparation of (alkoxybenzyl)pyrrolidinone derivatives as nootropics. **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, v. 32, p. 120, 1987.

GUARDA, V. L. M.; PERRISSIN, M.; PITTA, I. R.; GALDNO, S. L.; DUC, C. Luu. Thiazolidinediones: reactivity of the active methylene group. **Heterocyclic Communications.**, v. 3(4), p. 301-306, 1997.

HAH, S. S.; KIM, H. M.; SUMBAD, R. A.; HENDERSON, P. T.; Hydantoin derivative formation from oxidation of 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) and incorporation of ¹⁴C-labeled 8-oxodG into the DNA of human breast cancer cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry letters.** v. 15, p. 3627-363, 2005.

HENZE, H.R.; SMITH, P.E. Direct replacement of oxygen in hydantoins and barbiturates by sulfur. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 65, p. 1090-1092, 1943.

HILÁRIO, M.O.; TERRERI MT, L. C.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **J Pediatr** (Rio J). v. 82, p. 206-12, 2006.

HONG C., TONTONOZ P.; Coordination of inflammation and metabolism by ppar and lxr nuclear receptors. **Curr Opin Genet Dev**, v. 18, p1-7. 2008.

HOLMES, Henry L.; Currie, D. J. Polarographic half-wave potentials and ultraviolet absorption spectra of some conjugated heteroenoind compounds. **Canadian Journal of Chemistry.**, v. (47(21), p. 4076-83, 1969.

INSEL, P. A Substâncias analgésicas antipiréticas e antiinflamatórias: drogas empregadas no tratamento da artrite reumatóide e da gota. In: GILMAN, A. G. et

al. GOODMAN E GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica.** 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan., p 421-448, 1991.

IVIN, B. A.; RUTKOVSKII, G. V.; SMORYGO, N. A.; D'YACHKOV, A. I.; FROLOVA, G. M.; SOCHILIN, E. G. Unsaturated hydantoin derivatives. X. Structure of 5-arylidene-2-thiohydantoins and their anions. **Zhurnal Organicheskoi Khimii**, v. 9(11), p. 2405-12, 1973.

JAHNG, Y.; ZHAO, L.X.; MOON, Y.S.; BASNET, A.; KIM, E.; CHANG, H. W.; JU, H. K.; JEONG, T. C.; LEEA, E.S. Simple aromatic compounds containing propenone moiety show considerable dual COX/5-LOX inhibitory activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v.14, p. 2559–2562, 2004.

KIM , H. ; KIM , S.; CHANG , S.; HWANG, H. J.; CHOI, Y.N. Anti-arthritic effect of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice **International Immunopharmacology**. v.7, p. 1286–1291, 2007.

KLEINPETER, E.; HEYENREICH, M.; KALDER, L.; KOCH, A.; HENNING, D.; KEMPTER,G.; BENASSI, R.; TADDEI, F.; **J. Mol. Struct.**, v. 403, p. 111, 1997.

KARALI, N. GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖZKIRIMLI, S.; ÖZER, H.; EKINCI, A.C.A. Synthesis and preliminary CNS depressant activity evaluation of new 3-[(3-substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)-hydrazone]-1H-2-indolinones and 3-[(2-thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidine-dion-1-yl)-imino]-1H-2-indolinones. **Arch. Pharm. Med. Chem.**, v. 331, p. 254-258, 1998.

KIEC-KONONOWICZ, K.; SZYMANSKA, E. Antimycobacterial activity of 5-arylidene derivatives of hydantoin. **Farmaco.**, v. 57(11), p. 909-916, 2002.

KIMURA, T.; NAGAO, Y.; **Bull. Fac. Tech. Hirsaki Univ**, v. 5, p. 11, 2003.

KINGSBURY, C. A.; DRANEY, D.; SOPCHIK, A.; RISSLER, W.; DURHAM, D. Survey of Carbon-13-hydrogen Splittings in Alkenes. **Journal of Organic Chemistry** v. 41, p. 3863-3868, 1976.

KOROLKOVAS, A. **Fundamentos de farmacologia molecular: base para o planejamento de fármacos**. Editora da Universidade de São Paulo. São Paulo. 1974.

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

LAGES, A. S.; ROMEIRO, N. C.; FRAGA, C. A. M.; BAREIRO, E. J. Inibidores Seletivos de Prostaglandina Endoperóxido Sintase-2 (Pgns-2): Nova Estratégia para o Tratamento da Inflamação. **Química Nova**. V. 21. N. 6. 1998.

LEY, K.; LAUDANNA, C.; CYBULSKY, M. I.; NOURSHARG, S.H. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. **Nature Reviews**. v. 7. p. 678-89. 2007.

LEITE, L. F. C. C.; MOURÃO, R. H. V.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; HERNANDES, M. Z.; NEVES, F. A. R.; VIDAL, S.; BARBE, J.; PITTA, I. R. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of Arylidene-Thiazolidinediones with Potential Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 42. p. 1263-71. 2007.

LEVAL, X.; DELARGE, J.; SOMERS, F.; TULLIO, P.; HENROTIN, Y.; PIROTTE, B.; DOGNÉ, J.M. Recente advances in inducible cyclooxygenase (COX-2) inhibition , v. 7, p. 1041-1062, 2000.

LIMA, M. C. A.; COSTA, L. B.; GÓES, A. J. S.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; LUU-DUC, C.; **Pharmazie**, v. 47, p. 182.66. 1992.

L.J. FARRUGIA, **J. Appl. Cryst.** 30 (1997) 565.

L.J. FARRUGIA, **J. Appl. Crystallogr.** 32 (1999) 837-838.

LÓPEZ, C. A.; TRIGO, G.; **Adv. Heterocyclic Chemistry**., v.38, p. 177, 1985.

LUTTERMOSER, G.W.; BOND, H.W. *J. Parasitol.*, v. 40, p. 33, 1954 *In: WERBEL, L.M.; ELSLAGER, E.F. Antischistosomal effects of 5-(2,4,5-trichlorophenyl)-hydantoin and related compounds. Journal Medicine and Chemistry*., v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

LU, H.; OUYANG, W.; HUANG, C. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. **Mol Cancer Res.** v.4, p. 1-13, 2006.

MACHADO, M. M.; ROSA, A. C. F.; BARROS, N. ; CERRI, L. M. O.; AZEREDO, L. M.; CERRI, G. G. Pancreatite Aguda Leve: Avaliação pela Ultra-Sonografia. Estudo Prospectivo. **Radiol Bras**; v. 35, p. 213–216, 2002.

MANTOVANI, A ; BALKWILL, F. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet** V. 357, p. 539–45, 2001.

MARTON, J.; ENISZ, J; HOSZTAIFI, S.; TÍMÀR, T. Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoins and their 2-thio analogs. **J. Agric. Food Chem.**, v. 41, n. 1, p. 148-152, 1993.

MAENG, Y.S.; MIN, J. K. ; KIM, J.H.; YAMAGISHI, A.; MOCHIZUKI, N.; KWON, J.Y.; PARK,Y.W.; KIM, Y.M.; KWON, Y.G. ERK is an anti-inflammatory signal that suppresses expression of NF-κB-dependent inflammatory genes by inhibiting IKK activity in endothelial cells. **Cellular Signalling**. v. 18, p. 994–1005, 2006.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. Importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 16-21, 2001.

MENEZES, E. H. C.; GÓES, A. J. S.; DIU, M. B. S.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; LUU-DUC, C. Synthesis and Structure of Substituted Benzyl Imidazolidinedione and Chlorobenzyl Thiazolidinedione Compounds. **Pharmazie**, v. 47, p. 457-458, 1992.

MERIC, J.B.; ROTTEY, S.; OLAUSSEN, K.; SORIA, J.C.; KHAYAT, D.; RIXE, O.; SPANO, J. P. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. **Oncology Hematology**. 2006.

MEUSEL, M.; GÜTSCHOW, M. Recent Developments in Hydantoin Chemistry. **Organic Preparations and Procedures Int.** v. 36. n. 5. p. 391-443. 2004.

MOREAU, A.; CHEN, Q.H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Design, synthesis, and biological evaluation of (E)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(aryl)acrylic acids as

dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases. **Bioorganic & Current Medicinal Chemistry**.

MUCCIOLO, G. G.; POUPAERT, J. W.; NORBERG, B.; POPPITZ, W.; SCRIBAD, G. K. E.; LAMBERT, D. M. A Rapid and Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins. **Tetrahedron**. v. 59. p. 1301-07. 2003

MURAKAMI, N.; OHTA, M.; HASHIMOTO, K.; KATO, K.; MIZOTA, M.; MIWA, I.; OKUDA, J.; INOUE, G.; KUZUYA, H.; NAKAO, H.; IMURA, H. Amelioration of Insulin Resistance in Genetically Obese Rodents by M16209, A New Antidiabetic Agent. **European Journal of Pharmacology**. v. 304. p. 129-34. 1996

NAVEAU, B. Dual Inhibition of Cyclo-oxygenases and 5-Lipoxygenase: a Novel Therapeutic Approach to Inflammation?. **Joint Bone Spine**. v. 72. p 199–201. 2005.

NAMJOSHI, Vishnu Ganesh; Dutt, Sikhibhushan. Dyes derived from thiohydantoin. II. **Journal of the Indian Chemical Society.**, v. 8, p. 241-6, 1931.

NYQUIST, R. A.; FIEDLER, S. L.; **Vib. Spectrosc.**, v. 8, p. 365, 1995.

OLIVEIRA,S.M.; ALBUQUERQUE,M.C.P.S.; PITTA, M.G.R.; MALAGUENO,E. SANTANA,J.V.; LIMA,M.C.A.; PITTA,I.R.; GALDINO,S.L, A resposta do Schistosoma mansoni mantido *in vitro* frente a derivados imidazolidinônicos, **Acta. Farm. Bonaerense**, v. 23, p. 343-348, 2004.

OLIBEIRA, S. M. DE., DA SILVA, J. B. P., HERNANDEZ, M. Z., LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R. **Química Nova**. v.31. p. 614-622, 2008.

Orazi, O. O.; Corral, R. A.; **Experientia**, v.21, p. 508, 1965.

Orazi, O. O.; Corral, R. A.; Schttenberg, H.; **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** v. 2, p. 219, 1974.

OZKIRIMLI, S.; HAMALI, O. Synthesis and hypnotic activity of some 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. **IL Farmaco**, v. 50, f. 1, p. 65-67, 1995.

OZDOL, N. C.; MELLI, M. Formation of 8-isoprostaglandin F2a and prostaglandin E2 in carrageenan-induced air pouch model in rats. **European Journal of Pharmacology.** v. 506, p. 189– 197, 2004.

OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M.L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; PAOLA, R.D.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S.; VIGORITA, M.G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** V.13, p.4243-4252, 2005.

PATANI, G.A.; LAVOIE, E.J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. **Chem. Rev.**, v. 96, p. 3147-3176, 1996.

PATRICK, G.L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry.** 1^a ed. Oxford: Ed.Oxford University. p. 336 1997.

PARSLOW, T. G.; STITES, D. P.; TERR, A. I.; IMBODEN, J. B.; **Imunologia Médica.** 10^a edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, cap 9, 10, 13. 2004.

PHILLIPS, W.M.; CURRIE, D.J., Conformation and configuration of some α,β -unsaturated carbonyl compounds from their nuclear magnetic resonance, **Can. J. Chem.**, v. 47, p. 3137-3146, 1969.

PINNA, G. F.; FIORUCCIA, M.; REIMUNDA, J. M.; TAQUETA, N.; ARONDEL, YVES; MULLER, C. D. Celastrol inhibits pro-inflammatory cytokine secretion in Crohns disease biopsies. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** V. 322, p. 778–786, 2004

PATAI, S.; ZABICKY, J. The kinetics and mechanisms of carbonyl-methylene condensations. VIII. The reaction of ethyl cyanoacetate with aromatic aldehydes in ethanol, in water, and in ethanol-water mixtures. **Journal of the Chemical Society**, p. 2030-8, 1960.

PEDREGAL, C.; TRIGO, G. G.; ESPADA, M.; ELGUERO, J.; J. **Heterocycl.Chem.**, v. 21, p. 477, 1984.

PITTA, M. G.; NEVES, J. K.; SILVA, P. G.; IRMÃO, J. I.; MALAGUEÑO, E.; SANTANA, J. V.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.;

ALBUQUERQUE, M. C. New Imidazolidinic Bioisosters: Potential Candidates for Antischistosomal Drugs. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v. 101. p. 1:313-6. 2006.

PHILLIPS, A. P.; MURPHY, J. G.; **J. Org. Chem.**, v. 16, p. 954, 1951.

RABINOVICH, G. A. Apoptosis as a Target for Gene Therapy in Rheumatoid Arthritis **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V. 95, p. 225-233, 2000.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Londres: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.

RAO, P. N. P.; CHEN, Q.H.; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-yn-1-ones as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v.15, p. 4842–4845, 2005.

RIBEIRO, A. Q.; SEVALHO, G.; CESAR, C. C. Prevalência e Fatores Associados ao Uso de Antiinflamatórios Não-Esteróides por Pacientes Submetidos à Endoscopia 99 Digestiva Alta. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000. **Rev. Bras. Epidemiol.** v.8. n. 3. p. 306-15. 2005.

RIOJA, I.; UBEDA, A.; TERENCIO, M. C.; GUILLEN, I.; RIGUERA, R.; QUINTELA, J. M.; PEINADOR, C; GONZALEZ, L. M.; ALCARAZ, M.J. An anti-inflammatory ditriazine inhibiting leukocyte functions and expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2. **European Journal of Pharmacology**. v. 397, p. 207–217, 2000.

ROGAWSKI, M.; PORTER, R. J.; **Pharmacol. Rev.**, v. 42, p. 223, 1990.

ROSA, I.; PAIS, M. J.; FÁTIMA, C.; QUEIROZ, A. Pancreatite aguda Actualização e proposta de protocolo de abordagem. **Acta Méd Port.** V. 17, p. 317-324, 2004.

ROSSI, M. H.; ZELNIK, R. Contribuição À Química das Imidazolidinadionas: Síntese de Ciclanilideno-Hidantoínas. **Arquivos Instituto Biológico**. v. 67. n.1. [Não paginado]. 2000.

SANT'ANNA. C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.

SANTOS, L. C.; UCHÔA, F. T.; MOURA, R. O.; LIMA, M.C.A.; GALDINO, S.L.; PITTA, I.R.; BAERBE, J. Synthesis and anti-inflammatory activity of new thiazolidine-2,4-diones, 4-thioxothiazolidinones and 2-thioxoimidazolidinones. **Heterocyclic Communications**, Londres, V.11(2), p.121-128, 2005.

SCHUBERT, C.; HONG, S.; NATARAJAN, L.; MILLS, P. J.; DIMSDALE, J. E. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. **Brain, Behavior, and Immunity**. V. 2, p. 413–427, 2007.

SCHACKE, W.D. DOCKE K. ASADULLAH, Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids, **Pharmacol. Ther.** 96, pp. 23–43. 2002.

SCHENONE, S.; BRULLO, C.; BRUNO, O.; BONDABALLI, F.; RANISE, A.; FILIPPELLI, W.; RINALDI, B.; CAPUANO, A.; FALCONE, G. New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 14, p. 1698–1705, 2006.

SIDDIQUI, RAFAT HUSAIN; SALAH-UD-DIN. Substituted succinic acids. I. **J. Indian Chem. Soc.** , v. 18, p. 635-7, 1941.

SILVERSTEIN, A. M.; MILLER, G. History of immunology. The royal experiment on immunity:1721-1722. **Cell Immunol.**, v.61, n. 2, p. 437-47, 1981.

SILVERSTEIN, A. M.; BIALASIEWICZ, A. A. History of immunology. A history of theories of acquired immunity. **Cell Immunol.**, v. 51, n. 1, p. 151-67, 1980.

SILVERSTEIN, A. M. History of immunology. Cellular versus humoral immunity: determinants and consequences of an epic 19th century battle. **Cell Immunol.**, v. 48, n. 1, p. 208-21, 1979.

SOLIMAN, R.; FEID-ALLAH, H.M.; MOHAMED, H.F. Preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives. **J. Pharm. Sci.**, v.70, p.952-956, 1981. *In:* ROSSI, M.H.; ZELNIK, R. Contribuição à química das

imidazolidinadionas - Síntese de ciclanilideno-hidantoínas. Arquivos do Instituto Biológico, v.67, n.1, 2000.

STAHN, C.; LÖWENBERG , M.; HOMMES, D. W.; BUTTGEREIT, F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v. 275. p. 71–8. 2007.

THOMAS, G. **Química medicinal uma introdução**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TRIGO, G. G.; AVENDAÑO, C.; VARELA, I.; MARTINEZ, M.; **An. Quim.** v. 74, p.1090, 1978.

TSENG, SUNG-HUI; LEE, HSIN-HSUEH; CHENB, LIH-GEENG; WU, CHIH-HSIUNG; WANG, CHING-CHIUNG. Effects of three purgative decoctions on inflammatory mediators. **Journal of Ethnopharmacology**, v.105, p. 118–124, 2006.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs.

SCAND. J. RHEUMATOL. v. 9. p. 9-21. 1996.

VIGORITA, M.G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE,F.; MACCARI, R.; MONFORTE, M.T.; TROVATO,A.; TAVIANO, M.F.; MICELI, N.; DE LUCA, G.; ALCARO, S.; ORTUZO, F. Chiral 3, 3'-(1, 2-Ethanediyl)-bis[2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with Anti-Inflammatory Activity. Part 11: Evaluation of COX-2 Selectivity and Modelling. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.11, p.999-1006, 2003.

YAMANARI, M. G. I. ; KUNITAKE, T. A.; ALMEIDA, J. L. J.; JUKEMURA, J.; CUNHA, J. E. M.; MACHADO, CÉSAR, M. C.. Efeito da Hipertermia na Pancreatite Aguda Grave Eperimental. **Rev. Col. Bras. Cir.** V. 34, p. 35-40. 2007.

WANNMACHER, L. BREDEMEIER,M. Antiinflamatórios não-esteróides:Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxygenase-2 ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 2 Brasília, 2004

WARE, E. The chemistry of hydantoins. **Chemical Reviews**, v. 46, p. 403-470, 1950.

ZHAO, M. LI, Z. PENG, L. TANG, Y. WANG, C. ZHANG, Z.; A new class of analgesic agents toward prostacyclin receptor inhibition: Synthesis, biological studies and QSAR analysis of 1-hydroxyl-2-substituted phenyl-4,4,5,5-tetramethylimidazolines. **European Journal of Medicinal Chemistry.** V.43. p.1048-1058. 2008.

Z. OTWINOWSKI, W. MINOR, IN: C.W. CARTER, R.M. SWEET (Eds.), Methods in Enzymology, vol. 276, **Academic Press**, New York, (1997), p. 307-326