

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS
MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**

**Síntese, Estrutura e Modelagem Molecular de Novos Derivados
Acridino-imidazolidínicos e Benzilideno-tiazolidínicos**

Erika Souza Vieira

Recife - 2004

Erika Souza Vieira

**Síntese, Estrutura e Modelagem Molecular de Novos Derivados
Acridino-imidazolidínicos e Benzilideno-tiazolidínicos**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE**

Área de concentração: Química de Compostos
Bioativos

Orientador: Prof. Dr. Ivan da Rocha Pitta

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Zaldini Hernandez

Recife-2004

Vieira, Erika Souza

Síntese, estrutura e modelagem molecular de novos derivados Acridino-imidazolidínicos e Benzilideno-tiazolidínicos / Erika Souza Vieira. – Recife : O Autor, 2004.

180 folhas : il., fig., gráf., mapas, tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Biotecnologia de Produtos Bioativos, 2004.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Química orgânica – Síntese orgânica. 2. Caracterização – Modelagem molecular. 3. Acridinas – Imidazolidinas – Tiazolidinas. 4. Farmacologia – Determinação da atividade hipoglicemiante. I. Título.

**547-3-386
547.21**

**CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)**

**UFPE
BC2004-233**

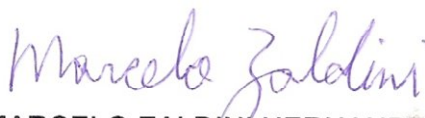
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR *ERIKA SOUZA VIEIRA* AO **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM BIOTECNOLOGIA.

DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM 17 DE FEVEREIRO DE 2004 DIANTE DA BANCA EXAMINADORA:



Dr. IVAN DA ROCHA PITTA
Departamento de Antibióticos - UFPE



Dr. MARCELO ZALDINI HERNANDES
Departamento de Farmácia - UFPE



Dra. LÚCIA FERNANDA CAVALCANTI DA COSTA LEITE
Departamento de Química - UNICAP

Aos meus pais
Erivaldo Vieira dos Santos
e Kátia Maria Araújo Souza

Aos meus avós
José Alonso de Souza (*in memorian*), Maria
Faraildes Nabuco de Souza (*in memorian*),
Violeta Araújo (*in memorian*) Antônio Vieira
dos Santos e Zilda Tenório dos Santos.

As minhas irmãs, primos e tios.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ivan da Rocha Pitta, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE pela orientação, incentivo e, em acreditar neste trabalho.

Ao Professor Marcelo Zaldini Hernandez, do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE pela agradável convivência, cordialidade, incentivo e pela imprescindível colaboração nos estudos de modelagem molecular.

À Professora Suely Lins Galdino, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela amizade, carinho, atenção e acreditar que sempre é possível realizar.

A Lúcia Fernanda C. C. Leite por acreditar na possibilidade deste trabalho, pela agradável convivência, pelo apoio, palavras de afeto, incentivo e colaboração nos estudos teóricos.

À Professora Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE pela amizade, atenção, incentivo e cooperação na realização deste trabalho.

A Ricardo Oliveira e Eliete Barros, da Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco, pela realização dos espectros de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de massas.

Aos colegas do mestrado Karen Cavalcanti, Flavia Di Toni, Renato Oliveira, Andréa Lopes, Andréa Apolinário, Sibebe Ribeiro, Elizama dos Santos, Edelvio Gomes, Patrícia Sobral, Lucimeri Magalhães, João dos Santos, Valdemir de Paula pelo companheirismo e pelos agradáveis momentos passados juntos.

Aos amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Maria Teresa, Ana Roberta, Laudelina Magalhães, Everaldo dos Santos, Manuela Carvalho, Janaína Couto, Micheline Miranda, Clécio Alves, Joyce Nunes, Diana Malta, Ricardo

Olímpio, Joacy Ferreira, Emilany Borges, Leila Cabral, Mônica Albuquerque, Simone, em especial, a Ana Maria Souza, Ângela Andrade e Teresinha Gonçalves por toda a colaboração e agradável convívio durante o período de desenvolvimento do trabalho.

À Prof^a. Rosa Veras Mourão por sempre lembrar de Aracaju com muito carinho e pela realização dos ensaios da atividade hipoglicemiante dos derivados tiazolidínicos.

A amiga Silvania Oliveira pelo carinho e colaboração para a realização dos cálculos teóricos.

Aos amigos do Instituto de Tecnologia e Pesquisa da Universidade Tiradentes André Ramos, Jailton Marques, Railson Motta, Edvaldo, Renan Tavares, Álvaro Lima, Sheila Rodrigues, Alexandre Ferreira e Montserrah Fortunity, pela colaboração e pelo convívio amigo.

Ao meu namorado Rivaldo Ferreira de Melo pelo carinho, força, companheirismo e paciência sempre permanentes.

Aos amigos Alexandre Azevedo, Hebert Batista, Sheila Tereza, Shirley Nunes, Elaine Tavares, Jackson Couto, D. Carminha, Rodrigo Valadares, Carlos Eduardo, Odair Terrani, Mário Rocha, Inma Gonzáles, Diogo Espíndola, Fernanda Gomes, Carina Carla, Maria José, Pedro Marinho, Sara Barros, Josemar Sales, Ninha Barros, Mazinha Sales e Bruno Albuquerque por entenderem e compreenderem a distância e a ausência em alguns momentos, mas afirmando sempre que a união se faz pelo coração.

Aos amigos do Lafepe, Evanir Araújo, Flavia Moraes, Geisiani Cavalcanti, Rosali Ferreira, Maria das Graças, Jovita Braga, Leduar Guedes, Janaina Santos e a todos que o fazem, pelo incentivo e acreditarem que o Mestrado era possível.

A todos que fazem o Departamento de Antibióticos, o Laboratório de Metabolismo de Lipídios do Departamento de Bioquímica, o Laboratório de Química Teórica e

Medicinal do Departamento de Ciências Farmacêuticas e do Laboratório de Química Teórica do Departamento de Química Fundamental pela agradável convivência e pelo precioso auxílio para a elaboração deste trabalho.

A toda a minha família, pelo apoio que sempre me foi dado, em especial ao meu bisavô que em quase seus 101 anos de existência o melhor e o maior conselho que me foi dado é que “estudar nunca é demais; estude sempre..., persiga seus objetivos...” A Flávio Fontes, pela amizade e pelo carinho que me foi transmitido, pela disponibilidade de sua casa e seu computador, sempre me incentivado nos estudos e a seguir no caminho da pesquisa. Rubinho, obrigada por entender minha ausência às vezes, mas sempre que foi possível estivemos juntos, compartilhando a felicidade um do outro. Enfim, é impossível nomear todos os tios e primos, mas é possível agradecer a cada um, pela acolhida nesta cidade, pelo carinho sempre presente e por entender que o afastamento foi necessário, mas a distância nunca é grande quando a maior de todas as ligações se faz presente, que é pelo coração.

Ao Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	18
LISTA DE ESQUEMAS	24
RESUMO	26
ABSTRACT	27
1. INTRODUÇÃO	28
2. REVISÃO DA LITERATURA: QUÍMICA DE DERIVADOS ACRIDINO- IMIDAZOLIDÍNÍCOS E BENZILIDENO-TIAZOLIDÍNÍCOS	33
2.1. Imidazóis e imidazolidinas	34
2.1.1. Obtenção da imidazolidina-2,4-diona	37
2.1.2. Derivados tioxo-imidazolidin-4-onas	41
2.2. Acridinas	43
2.3. Tiazóis e tiazolidinas	46
2.4. Atividade biológica	52
2.4.1. Derivados Acridino-imidazolidínicos	52
2.4.1.1. Atividade biológica das imidazolidinas	52
2.4.1.2. Atividade biológica das acridinas	55
2.4.2. Derivados benzilideno-tiazolidínicos	57
2.4.2.1. Diabetes mellitus	62
2.4.2.1.1. Epidemiologia	64
2.4.2.1.2. A doença: etiologia e tratamento	68
2.5. Modelagem molecular de moléculas bioativas	72
2.5.1. Modelagem molecular em derivados acridínicos, imidazolidínicos e tiazolidínicos	81

3. OBJETIVOS	86
3.1. Geral	87
3.2. Específicos	87

4. SÍNTESE DOS DERIVADOS ACRIDINO-IMIDAZOLIDÍNICOS E BENZILIDENO-TIAZOLIDÍNICOS

	88
4.1. MATERIAL	89
4.1.1. Equipamentos	89
4.1.1.1. Espectroscopia	89
4.1.1.2. Ponto de fusão	90
4.1.2. Cromatografia	90
4.2. Reagentes e solventes	90
4.3. Metodologia	91
4.3.1. Derivado acridínico-imidazolidínico	91
4.3.1.1. Obtenção da 9-metil-acridina	92
4.3.1.2. Obtenção da acridina-9-carboxaldeído	94
4.3.1.3. Obtenção do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	94
4.3.1.4. Obtenção da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	96
4.3.1.5. Obtenção da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(2-fenil-2-oxo-etil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	97
4.3.2. Síntese de derivados benzilideno-tiazolidínicos	98
4.3.2.1. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	99
4.3.2.2. Obtenção do éster 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila	100
4.3.2.3. Obtenção da 5-(4-fluor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona	102
4.3.2.4. Obtenção da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	104
4.4. Resultados e discussão	104
4.4.1. Derivado acridino-imidazolidínico	104
4.4.1.1. Espectroscopia no infravermelho	104
4.4.1.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio	106
4.4.2. Derivados benzilideno-tiazolidínicos	111
4.4.2.1. Espectroscopia no infravermelho	111
4.4.2.2. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio	113

4.4.1.3. Espectrometria de massas	117
-----------------------------------	-----

5. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE UM DERIVADO BENZILIDENO-TIAZOLIDÍNICO

120

5.1. Material	121
5.1.1. Drogas e solventes	121
5.1.2. Equipamentos	121
5.1.3. Outros materiais	122
5.1.4. Animais	122
5.2.2. Metodologia	122
5.2.1. Indução de Diabetes experimental em camundongos	122
5.2.2. Modelo experimental	123
5.2.2.1 Atividade hipoglicemiante	123
5.2.3. Análise estatística	124
5.3. Resultados Preliminares	124

6. MODELAGEM MOLECULAR

127

6.1. Metodologia	128
6.2. Resultados e discussão	129
6.2.1. Modelagem molecular do 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona	130
6.2.2. Modelagem molecular dos compostos 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)- tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)- tiazolidina-2,4-diona	133
6.2.3. Momento dipolar elétrico (μ)	138
6.2.4. Orbitais moleculares de fronteira: HOMO e LUMO	140

7. CONCLUSÕES

144

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

148

9. ANEXOS

168

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura básica do imidazol	34
Figura 2 - Reação de obtenção do imidazol	34
Figura 3 - Ataque eletrofílico ao imidazol	35
Figura 4 - Formas de ataque eletrofílico ao imidazol	35
Figura 5 - Deslocamento mesomérico e efeito indutivo ao imidazol	35
Figura 6 - Possibilidade de ataque eletrofílico aos carbonos do anel	36
Figura 7 - Fórmula estrutural da hidantoína	37
Figura 8 - Derivados cicloalquilidênicos	41
Figura 9 - 2-Tioxo-imidazolidin-4-ona	41
Figura 10 - 5-Benzilideno-3,5-di- <i>t</i> -butil-4-hidroxi-1-metil-3-tioxo-imidazolidin-2-ona	43
Figura 11 - Tio-hidantoína-testosterona	43
Figura 12 - Núcleo básico acridínico	43
Figura 13 - 9-Metil-3,4,6,7,9,0-hexahidro-2,2,8,8-tetrametil-1,8-dihidro-5-hidroxi-acridina- diona)	45
Figura 14 - 1-Acridin-9-il-1,3-dimetiltiouréia	45
Figura 15 – Di-hidroisoxazol-[4,5]-acridina	46

Figura 16 - Tiazol	46
Figura 17 - Preparação de tiazóis a partir de uma α -halogeno-cetona	46
Figura 18 - Obtenção de tiazóis pela ciclização de α -acilamino-cetona com pentassulfeto de fósforo	46
Figura 19 - Ciclização de uma β -mercapto-acilamina em tiazolinas	47
Figura 20 - Orientação de uma substituição eletrofílica no tiazol	47
Figura 21 - Tiazolidina <u>1</u> , tiazolidina-2,4-diona <u>2</u> e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona <u>3</u>	48
Figura 22 - 3-(4-Clorobenzil)-4-tioxotiazolidin-2-ona	51
Figura 23 - 3-[2-Bis(2'-cloroetil)-amino]etil-5,5-pentametileno-hidantoína	53
Figura 24 - Derivados ariledenos imidazolidínicos	53
Figura 25 - 5,5-Difenil-hidantoína e 5-(p-clorofenil)-5-metil-hidantoína	53
Figura 26 - 5-(2,4,5-Triclorofenil)-hidantoína e 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-imidazolidin-2-tiona	54
Figura 27 - Derivados benzil-imidazolidinonas	54
Figura 28 - Derivados 2-substituídos-6-fluor-2,3-diidrospiro[4H-1-benzopirano-4,4'-imidazolidina-2',5'-dionas	54
Figura 29 – Fórmula Estrtal da Fenitoína	55
Figura 30 - <u>1</u> Amsacrina (N-[4-(9-acridinilamino)-3-etoxifenil]metanosulfonanilida) e <u>2</u> N-[2-(dimetilamina) etil]-acridina-4-carboxamida (DACA)	56

Figura 31 - Derivados 9-aminoacridinas	56
Figura 32 - 4-(3,6-Bis-dimetilamino-acridin-4-il)-butan-2-ona	57
Figura 33 - Derivados da 3-fenil- e 3-(<i>p</i> -clorofenil)-tiazolidina-2,4-dionas	58
Figura 34 - Derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona	58
Figura 35 - Derivados 5-(2,4,5-tripropoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	59
Figura 36 - Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5- <i>t</i> -butil-4-hidroxi-benzaldeído	59
Figura 37 - Derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona	60
Figura 38 - Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona	60
Figura 39 - Derivados tioxotiazolidin-2-ona	60
Figura 40 - Ciclitazona	61
Figura 41 - <u>1</u> Troglitazona, <u>2</u> rosiglitazona e <u>3</u> pioglitazona	61
Figura 42 - <u>1</u> Englitazona, <u>2</u> darglitazona, <u>3</u> isaglitazona e <u>4</u> KRP-297	62
Figura 43 - Incidência de Diabetes mellitus tipo I em crianças e adolescentes das Américas	65
Figura 44 – Prevalência estimada de Diabetes no Mundo	65
Figura 45 – Incidência de Diabetes entre os índios Prima	66

Figura 46 - Incidência de Diabetes mellitus tipo II em adultos das Américas	66
Figura 47 - Diabetes no Brasil	67
Figura 48 - Prevalência de Diabetes mellitus e intolerância à glicose na população brasileira de 30 a 69 anos de idade. Estudo Multicêntrico sobre Prevalência do Diabetes Mellitus no Brasil 1986 – 1988	68
Figura 49 - Desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 2	69
Figura 50 – Síndrome da Resistência à Insulina	70
Figura 51 - Ativação do PPAR γ	71
Figura 52 - Representação esquemática da formação do complexo bifuncional DNA-combilexinas	81
Figura 53 - Visão estereográfica do complexo de menor energia formado entre o derivado de acridina com $X=C(NH)NH_2$ e a dupla fita de DNA utilizada. Todos os átomos de hidrogênio foram suprimidos para clarificar a figura. A molécula de combilexina está representada em negrito e os átomos de fósforo da cadeia principal do DNA estão destacados na figura	82
Figura 54 - Visão estereográfica do modelo para o complexo 1/1 DTAc-DNA com a conformação de Hoogsteen para o DNA. A molécula de DTAc está representada em negrito	83
Figura 55 - Cloreto de 1H-2,3-di-hidroindolizino[7,6,5-kl]acridinium	83
Figura 56 - Estrutura do complexo 2:1 do derivado acridínico com d(ACGCGT) $_2$	84
Figura 57 - Ângulo de torção de um derivado imidazolidínico	85

Figura 58 - Espectro de infravermelho da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 105

Figura 59 - Espectro de infravermelho da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-4-nitro-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 106

Figura 60 - Espectro de ressonância nuclear de hidrogênios da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 108

Figura 61 - Espectro de ressonância nuclear de hidrogênios da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-4-nitro-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 110

Figura 62 - Espectro de infravermelho da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 111

Figura 63 - Espectro de infravermelho da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 112

Figura 64 - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 114

Figura 65 - Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 116

Figura 66 - Espectro de massa da 5-(4-fluor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 118

Figura 67 - Espectro de massa da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 119

Figura 68 - Estrutura do composto 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona 129

Figura 69 - Estruturas dos compostos (**Z**) 5-benzilideno-3-benzil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 1 e (**Z**) 5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 2 129

Figura 70 - Estrutura do composto 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona 129

Figura 71 - 1 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 2 5-(4-fluor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona e 3 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 130

Figura 72 - Estrutura molecular da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração Z e com o ângulo diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando o valor de 0° 130

Figura 73 - Estrutura Molecular da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração Z e com ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13** 131

Figura 74 - Barreira de energia, pelo método AM1, dos confôrmeros gerados a partir da rotação em torno da ligação **C4N9C12C13** para o 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona 132

Figura 75 - Exemplo de algumas conformações da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração Z e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270° 132

Figura 76 - Estrutura molecular básica para os derivados da série -benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 134

Figura 77 - Estrutura Molecular da 5-(4-flúor-benzilideno)-3,4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona (1) e 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (2) otimizada na configuração Z e com ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13** 134

Figura 78 - Barreira de energia, pelo método AM1, dos confôrmeros gerados a partir da rotação em torno da ligação **C4N9C12C13** para 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 135

Figura 79 - Barreira de energia, pelo método AM1, confôrmeros gerados a partir da rotação em torno da ligação **C4N9C12C13** para 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 135

Figura 80 - Exemplo de algumas conformações da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona otimizada na configuração Z e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270° 136

Figura 81 - Exemplo de algumas conformações da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona otimizada na configuração Z e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270° 136

Figura 82 - Momento de dipolo elétrico, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 139

Figura 83 - Energia do orbital HOMO, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 140

Figura 84 - Energia do orbital LUMO, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Diabetes mellitus, segundo a Organização Mundial de Saúde	64
Tabela 2 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(acridin-9-il-metileno)- 2-tioxo-imidazolidin-4-ona	107
Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	109
Tabela 4 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(flúor-benzilideno)-3-4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona	113
Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	115
Tabela 6 - Principais fragmentações e intensidades relativas do derivado 5-(flúor-benzilideno)-3-4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona	117
Tabela 7 - Principais fragmentações e intensidades relativas dos derivados 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	118
Tabela 8 - Efeito do tratamento oral durante 15 dias nas doses de 10 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e maleato de rosiglitazona 10 mg/kg/dia nos níveis de glicose plasmática (mg/dL) em camundongos diabéticos induzidos por aloxana (80 mg/kg)	125
Tabela 9 - Percentagem de redução de 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 10 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e maleato de rosiglitazona (10 mg/kg/dia), nos níveis de glicose plasmática em camundongos diabéticos induzidos por aloxana	125

Tabela 10 - Efeito de 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia) sob o peso corporal e mortalidade em camundongos diabéticos induzidos por aloxana

126

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Ciclização de β -amino-acilimina para a formação da imidazolidina	36
Esquema 2 - Preparação da imidazolidina-2,4-diona a partir de bromo-acetiluréia e amônia	37
Esquema 3 - Síntese da imidazolidina-2,4-diona por Urech	38
Esquema 4 - Síntese da imidazolidina-2,4-diona Bucherer-Bergs	38
Esquema 5 - Preparação da fenitoína por método geral de preparação	38
Esquema 6 - Preparação da fenitoína através de benzilo e uréia	39
Esquema 7 - Preparação da fenitoína através da condensação de benzoína e uréia	39
Esquema 8 - Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona	39
Esquema 9 - Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona	39
Esquema 10 - Obtenção da 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona	40
Esquema 11 - Obtenção de derivados da 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona	40
Esquema 12 - Obtenção da 5,5-di- <i>n</i> -propil-2-tioxo-imidazolidina-2,4-diona	42
Esquema 13 - Preparação da 5-benzilideno-1,3-dimetil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	42
Esquema 14 - Preparação da acridina pelo método de Bernthesen	44

Esquema 15 - Obtenção da 1-acridin-9-il-metiluréia	45
Esquema 16 - Preparação da tiamina	47
Esquema 17 - Obtenção da tiazolidina 2,4-diona a partir de tiocianatoacético	48
Esquema 18 - Obtenção da tiazolidina 2,4-diona a partir do ácido cloroacético	48
Esquema 19 - Obtenção da tiazolidina 2,4-diona pelo método de Kochkanian	49
Esquema 20 - Obtenção de derivados da 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona	49
Esquema 21 - Obtenção de tiazolidina substituída a partir de tiocarbamatos	50
Esquema 22 - Obtenção da 3-benzil-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona	50
Esquema 23 - Obtenção de derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arilazo-tiazolidina-2-ona	50
Esquema 24 - Obtenção de derivados da 5-benzilideno-tiazolidin-2,4-diona	51
Esquema 25 - Síntese da 3-tiazolidina-carbocíclica	51
Esquema 26 - Diagrama de síntese dos derivados Acridino-imidazolidínicos	91
Esquema 27 - Diagrama reacional de obtenção da 9-metil-acridina	92
Esquema 28 - Mecanismo reacional da formação do íon acílico	93
Esquema 29 - Mecanismo reacional da acilação da difenilamina	93

Esquema 30 - Mecanismo reacional da ciclização por adição do ácido sulfúrico	93
Esquema 31 - Mecanismo reacional da oxidação da acridina-9-carboxaldeído	94
Esquema 32 - Mecanismo reacional de ionização do cianoacetato de etila	95
Esquema 33 - Mecanismo reacional de condensação do cianoacetato de etila ionizado com a acridina-9-carboxaldeído	95
Esquema 34 - Desidratação do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila	95
Esquema 35 - Diagrama reacional da formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-imidazolidin-4-ona	96
Esquema 36 – Formação do carbânion na 2-tioxo-imidazolidin-4-ona	96
Esquema 37 – Formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	97
Esquema 38: Formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	97
Esquema 39 – Alquilação da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	98
Esquema 40 – Ionização da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e formação do composto 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona	98
Esquema 41 - Diagrama de síntese para a obtenção dos novos derivados tiazolidínicos	99

Esquema 42 - Formação do sal potássico do núcleo tiazolidínico	100
Esquema 43 - Formação da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	100
Esquema 44 - Diagrama para a obtenção dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila	101
Esquema 45 - Ionização do cianoacetato de etila	101
Esquema 46 - Reação de condensação entre o cianoacetato e o benzaldeído	102
Esquema 47 - Formação do éster 2-ciano-fenil-acrilato de etila	102
Esquema 48 - Formação do carbânion na 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	104
Esquema 49 - Formação dos derivados benzilideno-tiazolidínicos	104
Esquema 50 - Principais vias de fragmentação propostas para o derivado 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	117
Esquema 50 - Principais vias de fragmentação propostas para o composto 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM1 = Austin Model 1

Ar = Aromático

CALD = Computer-Aided Ligand Design

CAMD = Computer Assisted Drug Design

CI = Interação de Configuração

CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

d = Dubleto

δ = Deslocamento Químico

DM = Diabetes mellitus

DM1 = Diabetes mellitus tipo 1

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2

DMSO-d₆ = Dimetilsulfóxido deuterado

DMSO = Dimetilsulfóxido

DNA =

E = Agente Eletrofílico

EDL = List of Essential Drugs (Lista de Fármacos Essenciais)

EE = Energia Estérica

Et = C₂H₅ (Etil)

FDA = Food and Drug Administration

FUNASA = Fundação Nacional de Saúde

HDL =

IDDM = Diabetes mellitus insulino-dependente

NIDDM = Diabetes mellitus não-insulinodependente

MM = Mecânica Molecular

ε_T = Energia Total

HDL =

HF = Hartree-Fock

HOMO = Highest Occupied Molecular Orbital - Orbital Molecular Ocupado de mais Alta Energia

INCA = Instituto Nacional do Câncer

IUPAC = "International Union and Pure and Applied Chemistry"

IV = Infravermelho

LCAO-OM = método da combinação linear dos orbitais atômicos

LPSF = Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos

LQTM = Laboratório de Química Teórica e Medicinal

LUMO = Lowest Unoccupied Molecular Orbital - Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

Me = CH₃ (metil)

MM = Mecânica Molecular

MQ = Mecânica Quântica

MS = Ministério da Saúde

m/z = massa/carga

MM = Mecânica Molecular

NCI = National of Cancer Institute

NE = Não tem efeito

PCA =

PG = Glicose Plasmática

PLS =

PM3 = Parametric Method 3

PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor gamma – Receptor Ativado de Peroxissoma γ .

QSAR = Quantitative Structure Activity Relationships - Relações Quantitativas Estrutura Química e Atividade

QSPR = Quantitative Structure Property Relationships - Relações Quantitativas Estrutura Química e Propriedade

R = Radical alquil

RHF = “Restricted Hartree Fock”

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

SCF = Método do campo Autoconsistente

SEP = Superfície de Energia Potencial

SNC = Sistema Nervoso Central

TDZ = Tiazolidina-2,4-diona

UFPE = Universidade Federal de Pernambuco

WHO = “World Health Organization”- Organização Mundial de Saúde

RESUMO

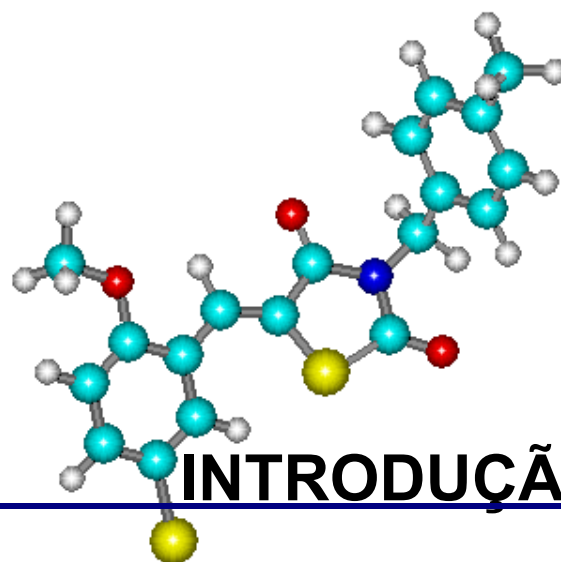
Os núcleos imidazolidínicos, tiazolidínicos e acridínicos apresentam uma variedade de atividades biológicas, destacando-se: citotóxica, inibidora de aldose redutase, hipoglicemiante, antiinflamatória, anticonvulsivante, antimicrobiana e antiulcerativa. Buscando-se novos agentes terapêuticos, a síntese de novos derivados acridino-imidazolidínicos e benzilideno-tiazolidínicos se faz necessária com o intuito de potencializar determinada atividade biológica e simultânea redução dos efeitos colaterais indesejáveis. Neste trabalho, desenvolveu-se a síntese de novos derivados acridino-imidazolidínicos e benzilideno-tiazolidínicos, avaliou-se a atividade biológica de um derivado benzilideno-tiazolidínico e procedeu-se um estudo de modelagem molecular para os derivados preparados. O novo derivado acridino-imidazolidínico foi obtido através da oxidação da 9-metil-acridina em acridina-9-carboxaldeído, seguindo-se uma condensação com o cianoacetato de etila para obtenção do composto ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, o qual, é condensado com o derivado imidazolidínico apresentando um grupamento benzil em posição 3 e um grupo tioxo na posição 4, obtido pela ação do pentassulfeto de fósforo. Os derivados tiazolidínicos foram obtidos pela condensação com benzaldeídos substituídos. As estruturas químicas foram devidamente comprovadas por espectrometria de massas, infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Realizaram-se testes para avaliação da atividade hipoglicêmica da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona em camundongos albinos *Mus musculus* diabéticos induzidos pela aloxana. Finalmente, realizaram-se cálculos de modelagem molecular, usando o método semi-empírico AM1, o qual se apresenta devidamente parametrizado, como menor demanda computacional, para se obter maiores esclarecimentos sobre a estrutura tridimensional dos compostos sintetizados.

PALAVRAS-CHAVE: Acridina; Imidazolina; Tiazolidina; Atividade hipoglicemiante; Modelagem molecular.

ABSTRACT

The imidazolidinics, thiazolidinics and acridynics nuclei present a variety of biological activities, being distinguished: cytotoxic, inhibiting of aldose reductase, antiinflammatory, anticonvulsivity, antimicrobienne, antiulceractivity and hipoglicemiante. Searching new agents therapeutical the synthesis of new acridine-imidazolidinics and benzyliðene-thiazolidinics derivatives if makes necessary, with the intention of potencializar definitive biological activity and simultaneous reduction of the collateral effect undesirable. In this work it was developed synthesis of new acridine-imidazolidinics and benzyliðeno-thiazolidinics derivatives, benzyliðeno-thiazolidinics biological evaluation of one derivative and study of molecular modeling for the prepared derivatives. The acridine-imidazolidinics derivatives had been gotten through the oxidation of 9-metil-acridine, in acridine-9-carboxaldeído, following themselves a condensation with the cianoacetato of etila for attainment of composed cyan-acridine-9-il-acrilato of etila, which, if condenses with the imidazolidínico derivative presenting a benzil grouping in 3 position and a group tioxo in position 4, gotten it action of pentassulfeto of match. The thiazolidnics derivatives had been gotten by the condensation with benzaldeídos substituted. The chemical structures duly had been proven by spectrometry of masses, infra-red and nuclear magnetic resonance of hydrogen. Tests for evaluation of the hipoglicemica activity of 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona had been become fullfilled using albinic mice "*Mus musculus*", proceeding from the Biotério of the Antibiotic Department of the Federal University of Pernambuco, in the Laboratory of Fisiologia and Metabolismo de Lipídios of the UFPE and, finally calculations of molecular modeling, using the method half-empiricist AM1, which if presents duly parametrics, the computational demand is lesser, in order to get greaters clarifications on the three-dimensional structure of all the synthezied composites

KEY-WORDS: Acridine; Imidazolidine; Tiazolidine; Hypoglycemic activity; Molecular modeling.



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade, o homem procura encontrar meios para aliviar suas enfermidades, visando assim, garantir uma melhor qualidade de vida. Para tanto ele procurou obter medicamentos que pudessem amenizar ou curar em sua plenitude as enfermidades que pudessem afetá-lo (KOROLKOVAS, 1988).

O início do tratamento de doenças por meio de produtos naturais tem origem em época anterior à história escrita. Pintura sumeriana (antigo povo da Babilônia), aproximadamente 4000 a.C mostrava a eficácia de uma planta, a papoula, na indução do sono e eliminação da dor, sendo conhecida na época, como planta da felicidade por suas propriedades euforizantes (CERVANTES, 1999). Com o desenvolvimento das Ciências Experimentais, em especial da Química Orgânica, várias substâncias de origem sintética foram preparadas. Atualmente, a Terapêutica Moderna é constituída de 85% de drogas de origem sintética (não sendo considerado, neste caso, os produtos obtidos por semi-síntese) e, apesar dos cerca de 4000 princípios ativos disponíveis, muitas são as doenças que ainda permanecem de difícil tratamento, como o câncer, o diabetes e a AIDS (VANHAELEN, 1998; PENNING *et al*, 1997; NEWMANN, 2000; BARREIRO e FRAGA, 2001).

Graças aos avanços alcançados, nas diversas áreas do conhecimento, a procura de novos fármacos se intensificou, impulsionado pela Química Medicinal: ramo da ciência que se dedica a estudar as razões moleculares da ação dos fármacos, a relação entre estrutura química e atividade farmacológica, incluindo o planejamento racional e o desenho estrutural de novas substâncias que possuam propriedades farmacologicamente úteis (BARREIRO e FRAGA, 2001). Sendo assim, a Química Medicinal figura-se como um grande desafio para os pesquisadores que almejam contribuir para o avanço dessa área multi-, trans- e interdisciplinar de introdução de novos medicamentos (MONTANARI, 2002).

Para que um novo agente seja introduzido na terapêutica faz-se necessário o cumprimento de várias etapas. Desse modo, aborda, desde o planejamento racional, a síntese, a elucidação estrutural dos novos compostos bioativos, até o

conhecimento das interações entre as substâncias e os biorreceptores, além do estudo das relações entre estrutura química e atividade biológica (SILVERMAN, 1992).

Dentre os recursos utilizados pelos químicos medicinais objetivando o desenvolvimento de uma droga com uma atividade biológica específica, é bastante útil a modificação estrutural de um composto matriz ou protótipo (lead compound) – aquela substância que apresenta atividade biológica desejada, mas que ainda revela certos efeitos indesejados – com o intuito de obter sua otimização (OLIVEIRA, 2002).

Nesse aspecto, o bioisosterismo é uma das mais importantes estratégias de modificação molecular de substâncias protótipos, destacando-se como um processo especial de modificação molecular (BARREIRO e FRAGA, 2001). Trata-se da ampliação do conceito químico de isosterismo desenvolvido inicialmente por Langmuir (1919) em moléculas bioativas, quando definiu isósteros como compostos ou grupos de átomos que têm o mesmo número e disposição de elétrons. Em 1951, Friedman introduziu o termo bioisosterismo para descrever o fenômeno observado entre substâncias estruturalmente relacionadas que apresentavam propriedades biológicas semelhantes ou antagônicas (BARREIRO e FRAGA, 2001). A definição mais recente de bioisósteros os situa como compostos químicos, átomos ou grupos de átomos que possuem formas e volumes moleculares similares, aproximadamente a mesma distribuição eletrônica e exibem propriedades físico-químicas semelhantes. A habilidade de um grupo de bioisósteros para dedução de atividades biológicas similares é atribuída às comuns propriedades físico-químicas (BURGER, 1991; PATANI, LAVOIE, 1996).

O emprego desta estratégia no desenvolvimento de novas substâncias terapeuticamente atraentes tem observado significativo crescimento em distintas classes terapêuticas (BARREIRO e FRAGA, 2001).

Um composto protótipo também está associado com efeitos colaterais desagradáveis devido às características estruturais que limitam sua biodisponibilidade, influenciando assim no metabolismo e excreção no organismo, e

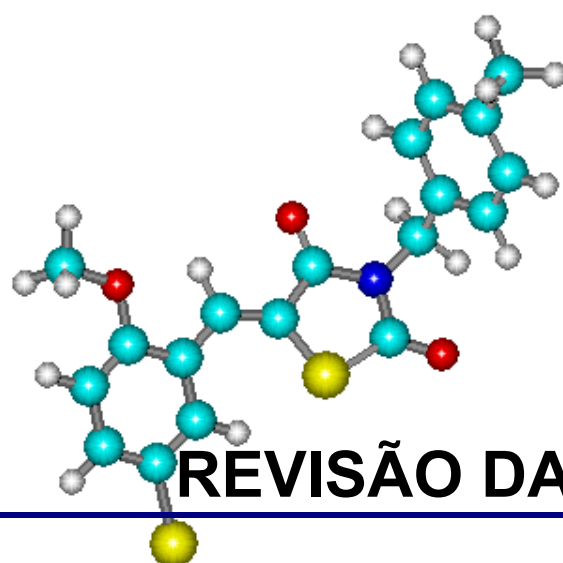
na interação complementar com os sítios receptores celulares. A modificação estrutural de protótipos representa uma importante estratégia no planejamento racional de fármacos.

Nas duas últimas décadas a abordagem para descoberta e desenvolvimento de novas entidades químicas mudou drasticamente com a introdução de novos métodos em química analítica e físico-química, os quais revolucionaram a análise de compostos químicos e o estudo de processos biológicos. Entre outros, a cristalografia e a ressonância magnética nuclear contribuem de maneira significativa para a caracterização estrutural, revelando detalhes sobre a estrutura de biomacromoléculas, tais como ácidos nucleicos e proteínas. Paralelamente, o uso de computadores no planejamento, descoberta e elucidação de processos químicos e biológicos, através da estrutura tridimensional de substâncias de baixo peso molecular e macromoléculas, tornou-se indispensável (MONTANARI, 2000).

Baseado nos relatos da literatura e na tentativa de buscar a cura para doenças como câncer e diabetes, para as quais ainda não existe tratamento eficaz, é que modificações estruturais nos núcleos imidazolidínicos e tiazolidínicos vêm sendo propostas, aliado a isso o estudo das acridinas (que tem crescido em termos de pesquisa no tratamento do câncer). Estes heterociclos são importantes, pela sua capacidade, graças às suas propriedades físico-químicas, de atravessarem as membranas celular e nuclear e, dessa forma, atingirem o interior do núcleo, fator essencial para as atividades antitumoral e hipoglicêmica, uma vez que o alvo biológico (DNA e Receptor PPAR γ) dos respectivos fármacos estão presentes no núcleo da célula eucariótica.

As pesquisas desenvolvidas no Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos do Departamento de Antibióticos e do Laboratório de Química Teórica e Medicinal do Departamento de Ciências Farmacêuticas, ambos da UFPE têm como alicerce a Química Medicinal. O presente trabalho encerra as três áreas que compõem o alicerce de novas moléculas biologicamente ativas: **a)** a química orgânica experimental, aqui representada pela síntese e análise estrutural do derivado acridin-imidazolidínico da série 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-metil-benzil)-2-tioxi-imidazolin-4-ona e dos derivados benzilideno-tiazolidínicos pertencentes à série 3-(4-

metil-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona, **b)** a biologia onde se encontra a determinação da atividade hipoglicemiante do derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e **c)** a química teórica, onde foram realizados estudos de modelagem molecular através de análise conformacional e configuracional de todos os derivados, com o intuito de obter maiores esclarecimentos sobre a estrutura tridimensional das moléculas sintetizadas.



REVISÃO DA LITERATURA

2. QUÍMICA DE ACRIDINO-IMIDAZOLÍDICOS E BENZILIDENO-TIAZOLIDÍNICOS

2.1. Imidazóis e Imidazolidinas

Os imidazóis são compostos monocíclicos referentes unicamente a átomos azóis cíclicos (**Figura 1**).

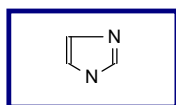


Figura 1: Estrutura Básica do Imidazol

Esses compostos podem ser obtidos através da reação de α -amino cetonas com imino-ésteres (**Figura 2**).

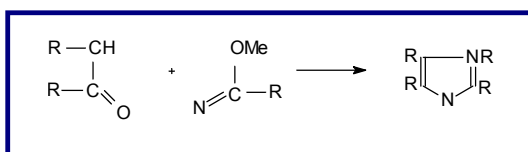


Figura 2: Reação de Obtenção de um Imidazol

A química de heterociclos aromáticos pentagonais contendo dois ou mais heteroátomos apresentam analogias com os heterociclos aromáticos pentagonais ou hexagonais contendo um heteroátomo. Assim, os reagentes eletrofílicos atacam a dupla ligação livre do heteroátomo terciário – levando à formação de uma ligação múltipla dos azóis (Ex.: piridina), mas não atacam a dupla ligação de azol de um grupo NH, um átomo de oxigênio ou de enxofre. Os átomos de carbono do ciclo dos azóis podem reagir com agentes nucleofílicos, eletrofílicos e radicalares (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

Os ataques eletrofílicos dos azóis referentes a anéis contendo dois heteroátomos, sendo um NH e outro (terciário), se situam em último nível e, geralmente há eliminação do próton do grupo NH (**Figura 3**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

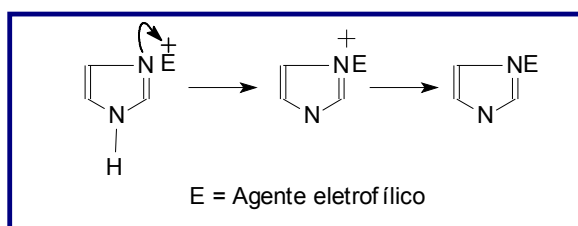


Figura 3: Ataque eletrofílico ao imidazol

Ainda em relação à reação da Figura 3, os agentes eletrofílicos podem atacar um ou outro átomo azol e o ânion formado por perda do próton da ligação NH é estabilizado por mesomerização (**Figura 4**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

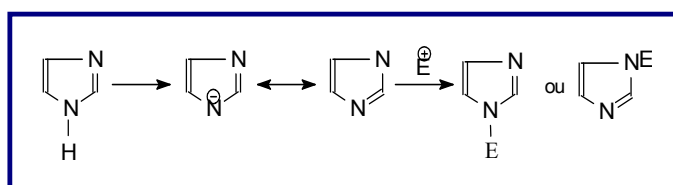


Figura 04: Formas de ataque eletrofílico ao imidazol

Os deslocamentos mesoméricos (**Figura 5**) aumentam a densidade eletrônica do hetroátomo pertencente ao heterociclo facilitando assim a reação com os agentes eletrofílicos. Entretanto, o heteroátomo Z exerce um efeito indutivo em sentido contrário (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

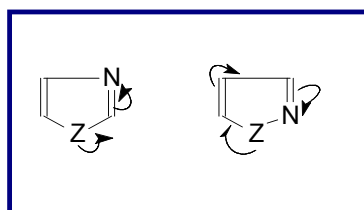


Figura 5: Deslocamento mesomérico e efeito indutivo a um Imidazol

Em meio neutro ou básico, os imidazóis existem em parte sob a forma de ânions e, nestas condições, reagem com os agentes eletrofílicos como, por exemplo, o fenol (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

Em relação à orientação, um heteroátomo (terciário) pertencente ao hetrociclo desativa os átomos de carbono em α ou γ frente a agentes eletrofílicos; assim, a substituição inicial dos compostos contendo heteroátomos na posição 1,3 é mostrada na figura abaixo. Para os imidazóis as posições 4 e 5 são equivalentes por tautomerismo. A desativação da posição 4 deste composto é mais importante para a localização parcial das duplas ligações, se, a posição 5 está bloqueada, a substituição se efetua na posição 4 (**Figura 6**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

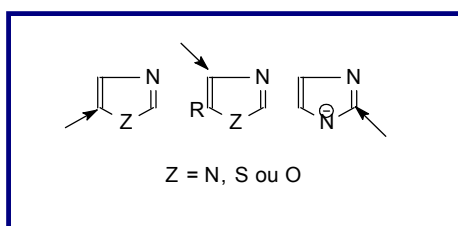
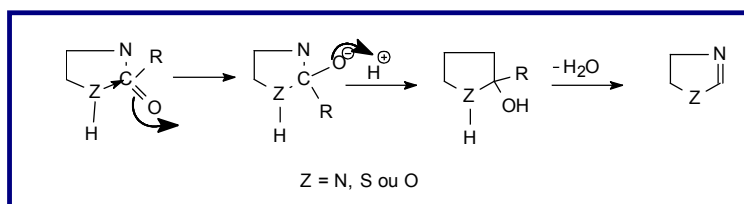


Figura 6: Possibilidades de ataque eletrofílico aos carbonos do anel

A substituição pode ser fortemente facilitada por certos substituintes (NH_2 , NMe_2 , OMe , etc.), ou fortemente inibida (por ex.: NO_2 , SO_3H , Co_2Et) ou ainda não sofrer influência (ex.: Me , Cl) (SPRAQUE e LAND, 1957).

Conhecendo a química dos imidazóis e as suas possibilidades reacionais é que as imidazolidinas puderam ser obtidas. Estas podem ser sintetizadas através da ciclização da β -amino-acilimina (**Esquema 1**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).



Esquema 1: Ciclização de β -amino-acilimina para a formação da imidazolidina

As imidazolidinas de nosso interesse são chamadas de 2,4-dicetotetra-hidroimidazóis, sendo as hidantoínas (**Figura 7**) (2,4-dioxo-imidazolidinas ou imidazolidina-2,4-dionas) o núcleo básico desta série de compostos.

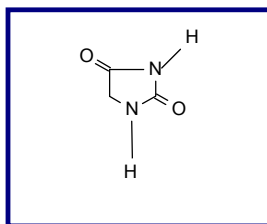


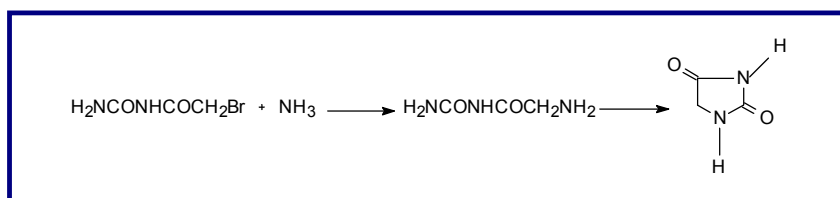
Figura 7: Fórmula estrutural da hidantoína

O anel hidantoínico foi descoberto em 1861 e, primeiramente relatado por Bayer (1875), durante a realização de suas pesquisas com o ácido úrico. Desde então, este sistema tem mostrado interesse biológico e, portanto tem sido intensamente estudado (BRANDÃO, 2000).

As hidantoínas são fracamente ácidas. Esta propriedade se deve ao posicionamento do grupamento N-H na posição 3 do anel, que está sob a influência de duas carbonilas adjacentes eletroceptoras (PICKETT e McLEAN, 1939 *apud* BRANDÃO, 2000). Além disso, os hidrogênios do carbono 5 também contribuem para esta acidez, isto é verificado pela formação do derivado 5-benzilideno e pela formação de uma mistura racêmica, quando estas estão contidas em solução alcalina (SHIPPER e DAY, 1957).

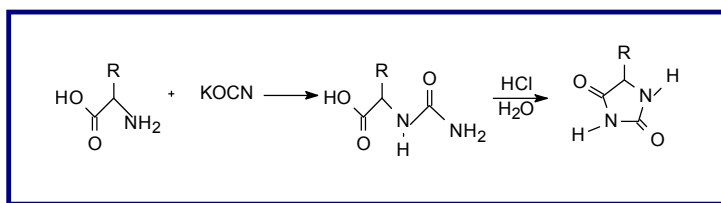
2.1.1. Obtenção da imidazolidina-2,4-diona

Há vários métodos para a síntese da imidazolidina-2,4-diona. Bayer sintetizou este composto pela primeira vez, através do aquecimento da bromo-acetiluréia com amônia alcoólica (**Esquema 2**) (BRANDÃO, 2000).



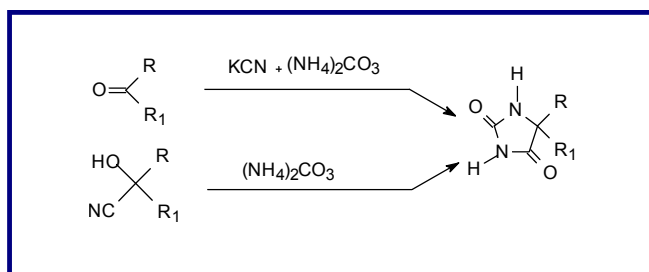
Esquema 2: Preparação da imidazolidina-2,4-diona a partir de bromo-acetiluréia e amônia

URECH em 1873 descreveu a obtenção de hidantoínas através da reação entre α -amino ácido com cianato de potássio, em meio aquoso, e posterior tratamento do intermediário com ácido clorídrico (**Esquema 3**).



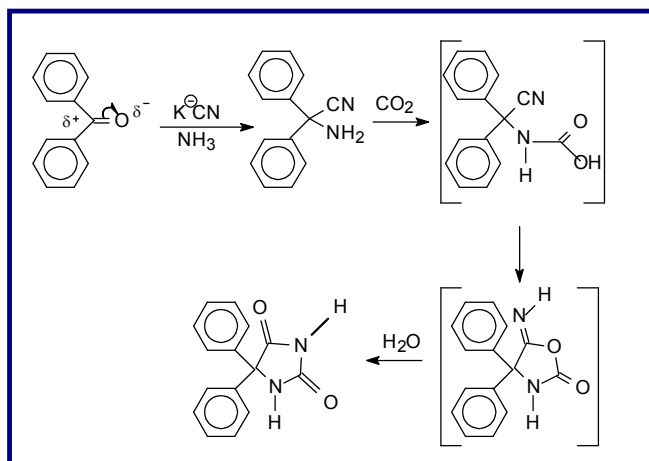
Esquema 3: Síntese da imidazolidina-2,4-diona por Urech

BUCHERER-BERGS preparam hidantoína por dois métodos: o primeiro, a partir de compostos contendo o grupamento carbonila reagindo com cianeto de potássio e carbonato de amônio e o outro utilizando cianoidrina com carbonato de amônio (**Esquema 4**).



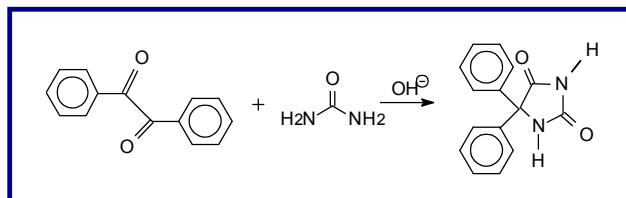
Esquema 4: Síntese da imidazolidina-2,4-diona por Bucherer-Bergs

Existem descritas na literatura várias metodologias para a obtenção de derivados imidazolidínicos substituídos através da ciclização do anel. Há um método geral para a preparação das hidantoínas, o qual consiste na reação entre cianeto de potássio, carbonato de amônio e cetona. Por exemplo, a fenitoína (5,5-difenil-imidazolidina-2,4-diona) pode ser obtida por este método, utilizando a benzofenona, em solução de glicol etilênico durante 10 horas a 60°C (**Esquema 5**) (KOROLKOVAS, 1988).



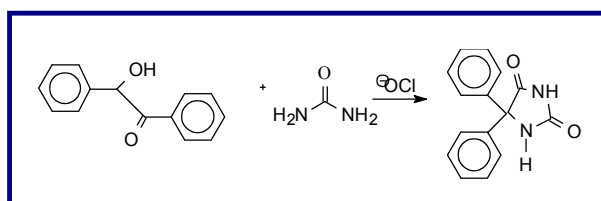
Esquema 5: Preparação da fenitoína através da reação entre cianeto de potássio, carbonato de amônio e cetona

Uma outra forma de obtenção deste composto é através da reação de benzilo e excesso de uréia em solução hidroetanólica de NaOH ou KOH (**Esquema 6**) (KOROLKOLVAS, 1988).



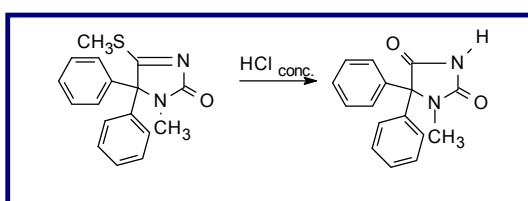
Esquema 6: Preparação da fenitoína através da condensação de benzilo e uréia

Há ainda, uma variante deste método que consiste na condensação direta de benzoína com uréia na presença de agente oxidante, tal como o hipoclorito alcalino (**Esquema 7**) (KOROLKOLVAS, A., 1988).



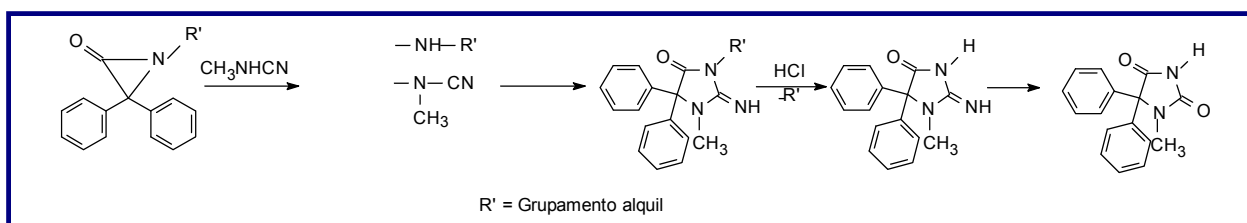
Esquema 7: Preparação da fenitoína através da condensação de benzoína e uréia

LEMPERT e ZAUER (1965) descreveram método para a obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona. Consiste na hidrólise da 1-metil-4-metilmercapto-5,5-difenil-3-imidazolin-2-ona em ácido clorídrico (HCl) concentrado (**Esquema 8**).



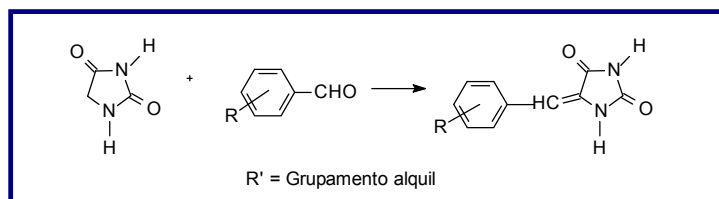
Esquema 8: Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona

Um outro método para a síntese de derivados da imidazolidina-2,4-diona é a partir da aziridinona (**Esquema 9**) (SIMIG e LEMPERT, 1974).



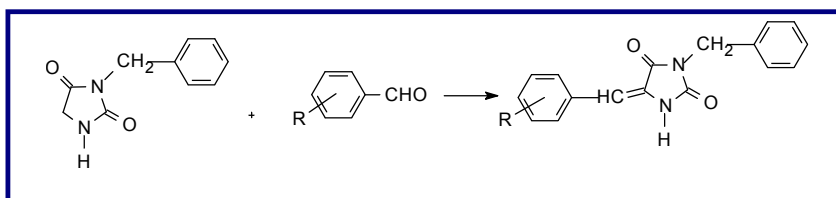
Esquema 9: Obtenção da 5,5-difenil-1-metil-imidazolidina-2,4-diona

Reações de condensação de imidazolidina-2,4-dionas foram propostas inicialmente por WHEELER e HOFFMAN (1911). Eles modificaram o método proposto por PLÖCHL e WOLFRUM (BRANDÃO, 2000), e utilizaram a hidantoína em substituição ao ácido pirúvico, propondo, a partir de uma série de estudos, um método de síntese que obtem imidazolidina-2,4-dionas condensadas com aldeídos, em meio ácido, frente a acetato de sódio anidro e anidrido acético (**Esquema 10**).



Esquema 10: Obtenção da 5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona

Várias metodologias são descritas na literatura para a obtenção de derivados imidazolidínicos condensados. Pode-se destacar, com bons resultados, a obtenção de derivados 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidínicos através da reação de 3-benzil-imidazolidina-2,4-diona e benzaldeídos apropriados sob refluxo em solução de ácido acético e acetato de sódio (**Esquema 11**) (MENEZES *et al.*, 1992).



Esquema 11: Obtenção de derivados da 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona

UNANGST e colaboradores (1993) obtiveram derivados 5-benzilideno-1-metil-imidazolidina-2,4-diona utilizando a metodologia descrita anteriormente. MEANWELL *et al.* (1991) obtiveram estes mesmos compostos, mas utilizando um método que consiste na bromação do anel imidazolidínico na posição 5, seguida de reação com fosfito de trietila. O intermediário formado reage com os benzaldeídos substituídos, formando assim os compostos desejados.

Um método descrito por COSTA e colaboradores (1995) parte da glicina e uréia por refluxo em meio ácido para a obtenção da imidazolidina 2,4-diona. Os

derivados desta, são obtidos por N-alquilação em meio alcoólico com um aldeído halogenado.

Derivados cicloalquilidênicos (**Figura 8**) foram obtidos através de reações de condensação de hidantoínas com ciclopentanona e ciclohexanona, em meio alcoólico, com rendimentos entre 40-60% (ROSSI e ZELNIK, 2000).

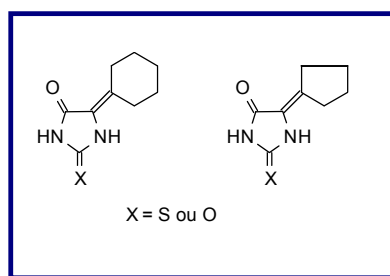


Figura 8: Derivados cicloalquilidênicos

2.1.2. Derivados tioxo-imidazolidin-4-ona

A primeira tio-hidantoína, a 2-tioxo-hidantoína, também denominada 2-tioxo-imidazolidin-4-ona, mostrada na **Figura 9**, foi preparada por KLASON (1890).

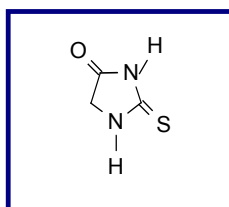
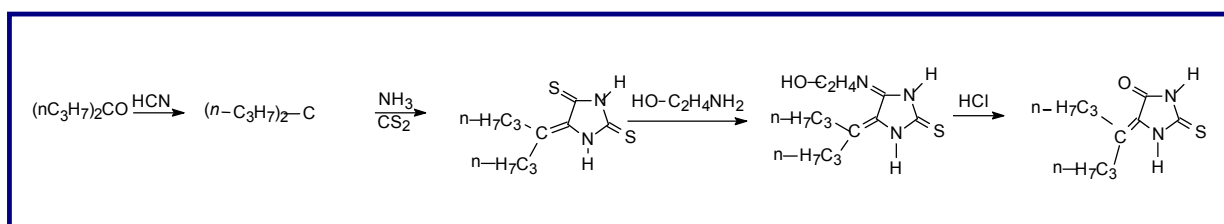


Figura 9: 2-Tioxo-imidazolidin-4-ona

Essa série de compostos pode reagir com reagentes eletrofílicos, contudo a reatividade é afetada profundamente pelos diferentes modos de ionização. Além disso, são hidrolisadas por ácidos minerais, em condições drásticas, a aminoácidos (LEVY, 1954).

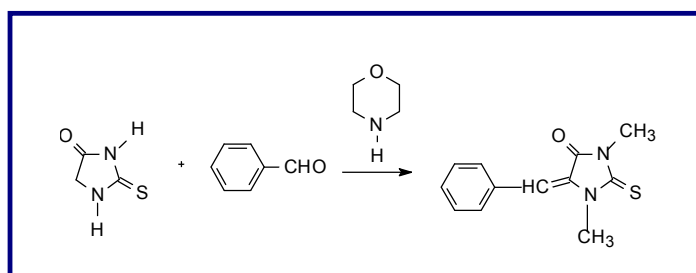
Existem descritos na literatura alguns métodos para a ciclização do anel da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona. LEMPERT e colaboradores (1962) descrevem um método para a obtenção de 5,5-di-*n*-propil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona tendo a di-*n*-propilcetona como composto de partida (**Esquema 12**).



Esquema 12: Obtenção da 5,5-di-*n*-propil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Uma forma de obtenção desses compostos é a preparação com pentassulfeto de fósforo, em dioxano.

COOK e COX (1949) obtiveram a 5-benzilideno-1,3-dimetil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, partindo da 2-tioxo-imidazolidin-4-ona em piperidina, em meio contendo morfolina e benzaldeído (**Esquema 13**).



Esquema 13: Preparação da 5-benzilideno-1,3-dimetil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

As 2-tioxo-imidazolidin-4-onas reagem com aldeídos e cetonas apenas no carbono 5, em condensações catalisadas com base havendo o envolvimento de íons e, se a condensação for catalisada por ácido, há o envolvimento de formas enolizadas (EDWARD, 1966).

Há ainda outras metodologias descritas na literatura, como por exemplo, UNAGST e colaboradores (1993) obtiveram o derivado 5-benzilideno-3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-1-metil-3-tioxo-imidazolidin-2-ona (**Figura 10**) por reação do 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-benzaldeído, em ácido acético com a 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, por condensação do tipo Knoevenagel.

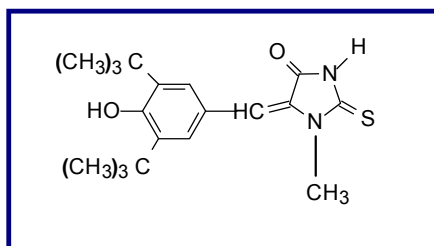


Figura 10: 5-Benzilideno-3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxi-1-metil-3-tioxi-imidazolidin-2-ona

ROSSI e ZELNIK (2000) obtiveram derivados tio-hidantoínicos através de reações de condensação com testosterona em meio alcoólico, com rendimento de 13% (**Figura 11**)

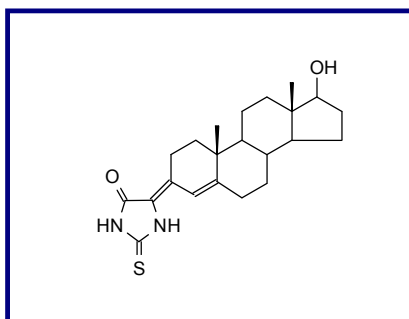


Figura 11: Tio-hidantoína-testosterona

Esta série de compostos tende a ser S-metiladas por iodeto de metila e N-metiladas por diazometano (CARRINGTON e WARING, 1950).

2.2. Acridinas

As acridinas são heterociclos constituídos de dois anéis benzênicos e um anel piridínico em posição central. A acridina (**Figura 12**) apresenta peso molecular 179,22 e pode ser chamada dibenzo(B, E)piridina, 2,3,5,6-dibenzopiridina 10-azaaantraceno, 9-azaaantraceno, 2,3-dibenzoquinolina, benzo(B)quinolina e dibenzo(B,C)quinolina (ARIMONDO e HELENE, 2001).

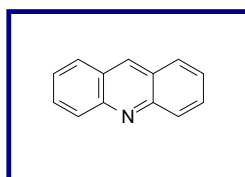
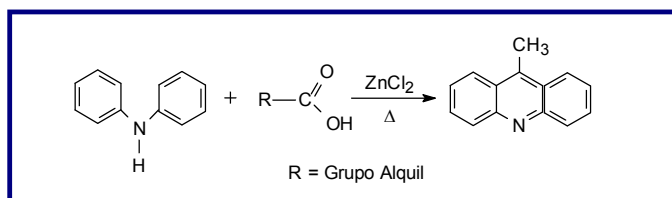


Figura 12: Núcleo básico acridínico

A síntese desses compostos foi descrita inicialmente em 1878 por A. Bernthesen. Ele realizou uma reação de condensação entre uma diarilamina e um ácido carboxílico em presença de cloreto de zinco sob aquecimento (**Esquema 14**)



Esquema 14: Preparação da Acridina pelo método de Bernthesen

No estudo do fenômeno de polimorfismo das acridinas observa-se a formação de um complexo metaestável com o iodo [(acridina I₂)₂·I₂], os quais foram cristalizados em quatro diferentes formas polimorfas (II e IV), como também a forma hidratada (I e III). O rendimento foi de uma molécula polimorfa na forma II, como também a forma hidratada I. A forma IV pode ser convertida à forma III por aquecimento a 70°C. Por sua vez, a forma II converte-se à forma I por aquecimento a 45°C. Estes resultados sugerem que a forma II é mais estável termodinamicamente, apesar de apresentar densidade (1,28g/cm³) um pouco menor que a forma III (1,30g/cm³) (BAILEY *et al.*, 1998).

O átomo de nitrogênio da acridina é menos nucleofílico quando comparado a piridina ou a quinolina. Entretanto, parece estar associado a um bom valor de densidade eletrônica e, conseqüentemente, uma boa nucleofilicidade, como se pode observar pela formação de um grande número de sais acridíniuns que são preparados por alquilação, sendo favorecido pelo uso de solventes polares (CORSARO *et al.*, 2002.).

As acridinas participam em muitas reações nucleofílicas. O ataque nucleofílico ocorre no carbono C-9, seguido em muitos casos, de processos de oxidação. A posição preferencial do ataque eletrofílico é na posição C-4 de acordo com os produtos observados experimentalmente (CORSARO *et al.*, 2002).

Para a síntese das acridinas e seus derivados, reações intermoleculares de heteroátomos com 1,3-dipolo têm se mostrado como uma importante via de síntese,

sendo necessário um alto controle da estereoquímica da molécula (CORSARO *et al.*, 2002).

O composto 9-metil-3,4,6,7,9,10-hexa-hidro-2,2,8,8-tetrametil-1,8-(2H,5H)-acridina-diona (**Figura 13**) foi preparado em 1999 por GANESHI e colaboradores através do refluxo de uma mistura de dimedona e acetaldeído em etanol na presença de hidróxido de amônio.

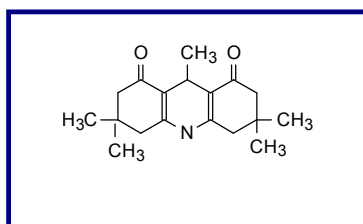
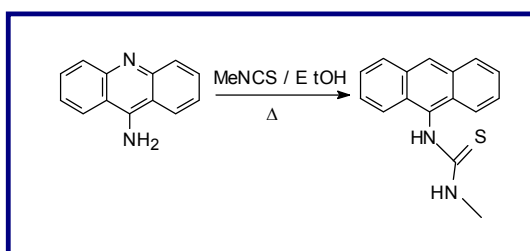


Figura 13: 9-Metil-3,4,6,7,9,10-hexa-hidro-2,2,8,8-tetrametil-1,8-(2H,5H)-acridina-diona

MARTINS e colaboradores (2001) sintetizaram dois tipos de derivados acridino-tiouréias: A 1-acridin-9-il-3-metiluréia (**Esquema 15**) e 1-acridin-9-il-1,3-dimetiltiouréia (**Figura 12**) através da reação entre 9-aminoacridine e isotiocianato em meio etanólico com aquecimento.



Esquema 15: Obtenção da 1-acridin-9-il-3-metiluréia

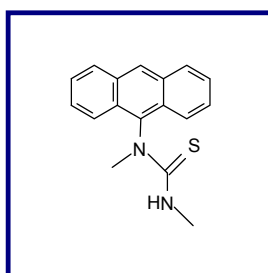


Figura 14: 1-Acridin-9-il-1,3-dimetiltiouréia

O composto di-hidroisoxazol-[4,5]-acridina (**Figura 15**) foi obtido por CORSARO e colaboradores (2002) através da cicloadição de uma acridina com óxido de nitrila sob refluxo de tolueno seco.

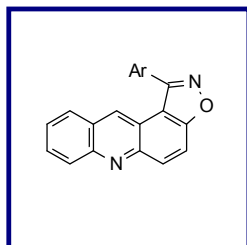


Figura 15: Di-hidroisoxazol-[4,5]-acridina

2.3. Tiazóis e Tiazolidinas

Os tiazóis são heterociclos pentagonais contendo dois heteroátomos (S e N) em posições 1,3 (**Figura 16**)

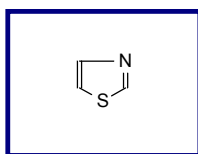


Figura 16: Tiazol

Os tiazóis são obtidos pela reação de α -halogeno-cetonas com tioamidas em refluxo com álcool etílico (**Figura 17**). Uma outra forma de preparação é através da ciclização de α -acilamino-cetonas com pentassulfeto de fósforo (**Figura 18**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

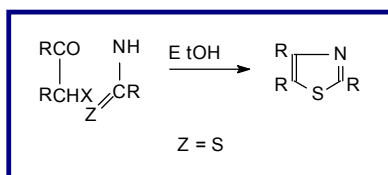


Figura 17: Preparação de tiazóis a partir de uma α -halogeno-cetona

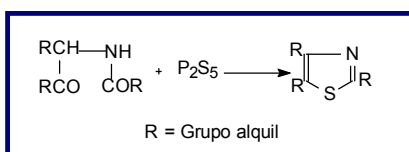


Figura 18: Obtenção de tiazóis pela ciclização da α -acilamino-cetona com pentassulfeto de fósforo

As β -mercapto-acilaminas se ciclizam em tiazolinas (**Figura 19**) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

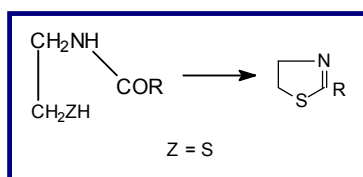
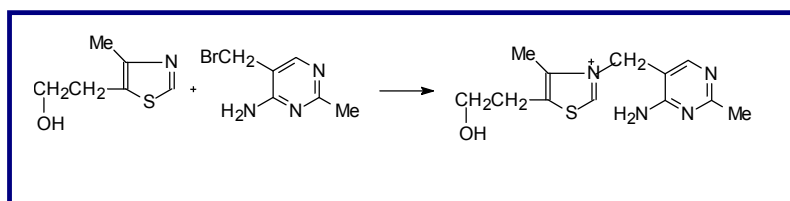


Figura 19: Ciclização de uma β -mercapto-acilamina em tiazolinas

Os tiazóis são convertidos em sais quaternários por ação dos halogenetos e álcoois. A preparação da tiamina (**Esquema 16**) é um exemplo desta reação. (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).



Esquema 16: Preparação da tiamina

A orientação da substituição por agentes eletrofílicos (**Figura 20**) ocorre preferencialmente na posição 5. Se esta não estiver livre, o substituinte ataca a posição 4 (KATRITZKY, LAGOWSKI, 1968).

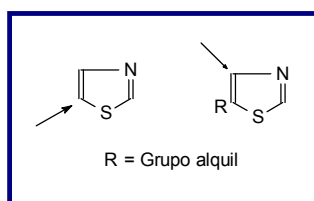


Figura 20: Orientação de uma substituição eletrofílica no tiazol

Esses compostos são geralmente resistentes à oxidação (KMNO_4 , CrO_3 , etc.) e são aminados em posição 2 (NaNH_2 - 150°) (KATRITZKY e LAGOWSKI, 1968).

A partir do conhecimento da reatividade química dos tiazóis e as suas possibilidades reacionais é que as tiazolidinas e seus derivados puderam ser obtidos. Tanto as tiazolidinas **1**, como os derivados da tiazolidina-2,4-diona **2** e da 2-

tioxo-tiazolidin-4-ona **3** (**Figura 21**), se tornaram objetos de estudo devido principalmente à reatividade química e propriedades biológicas por elas apresentadas.

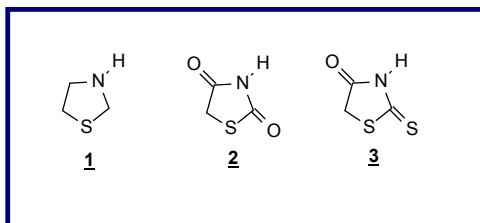
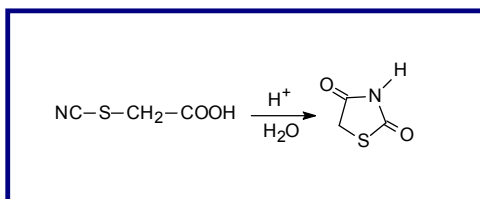


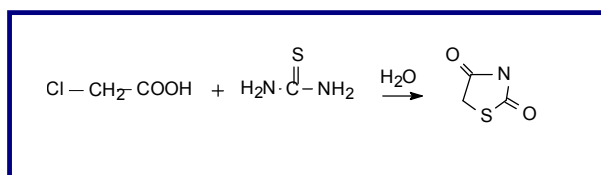
Figura 21: Tiazolidina **1**, tiazolidina-2,4-diona **2** e 2-tioxo-tiazolidin-4-ona **3**

Esses compostos apresentam uma particularidade, pois foram os primeiros em que o sistema anelar tiazol foi reconhecido. Foi obtido pela primeira vez através de uma reação de isomerização do ácido tiocianatoacético, em meio ácido com presença de água (**Esquema 17**).



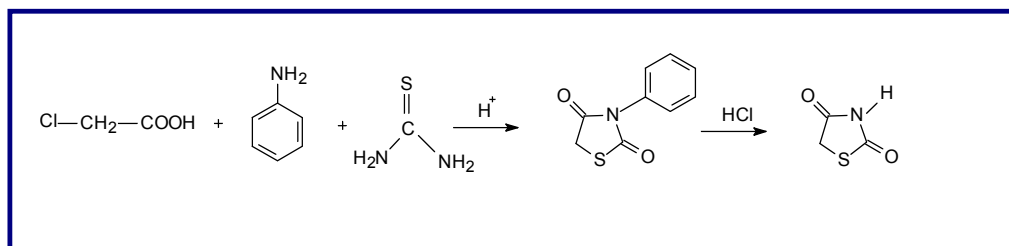
Esquema 17: Obtenção da tiazolidina 2-4-diona a partir de tiocianatoacético

Na literatura existem descritas várias metodologias para a obtenção da tiazolidina 2,4-diona, podendo-se citar a de Libermann e colaboradores (1948) na qual o composto foi obtido pelo aquecimento de ácido cloroacético e tiouréia, na presença de água (**Esquema 18**).



Esquema 18: Obtenção da tiazolidina 2-4-diona a partir do ácido cloroacético

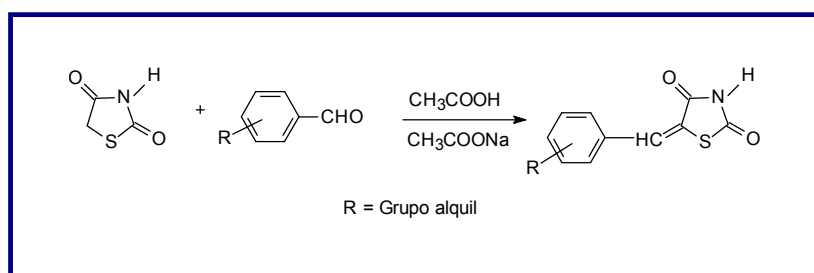
Utilizando reagentes semelhantes aos utilizados por Libermann e colaboradores (1948), KOCHKANIAN e colaboradores (1978) obtiveram a tiazolidina 2,4-diona aquecendo tiouréia, ácido cloroacético e anilina, em presença de ácido clorídrico (**Esquema 19**).



Esquema 19: Obtenção da tiazolidina 2-4-diona pelo método de Kochkanian

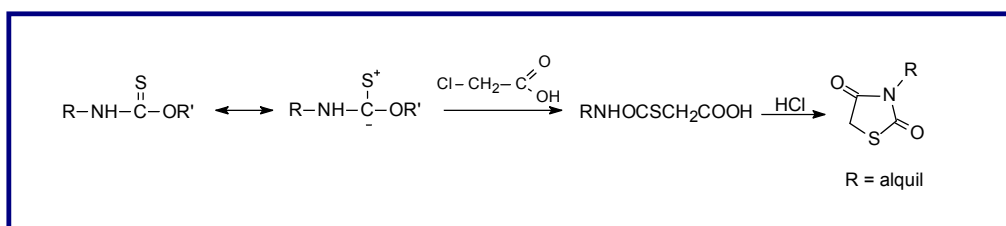
Sabendo-se que o átomo de carbono em posição 5 do anel tiazolidínico possui atividade nucleofílica e, portanto ataca centros eletrofílicos, o produto da reação perde água, formando derivados insaturados, freqüentemente a reação ocorre na presença de uma base e o ânion da tiazolidina representa a espécie reativa. Sendo assim, KNOTT (1954) relatou que a facilidade de formação de ânion e o grau de atividade nucleofílica são dependentes, não apenas do efeito retirador de elétrons do grupo carbonila na posição 4, mas também da presença de outros grupos retiradores, como os que estão ligados ao átomo de carbono na posição 2 do anel.

Para a obtenção dos derivados tiazolidínicos condensados em posição 5 do anel (**Esquema 20**) JOHNSON e SCOTT, 1915 fez reagir a tiazolidina-2,4-diona com aldeídos aromáticos, usando o ácido acético e acetato de sódio fundido .



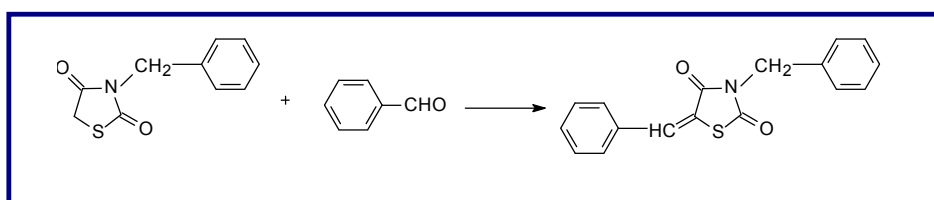
Esquema 20: Obtenção de derivados da 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona

A tiazolidina-2,4-diona substituída na posição 3 do anel foi obtida por WHEELER e BARNES (1900); *apud* SILVA (2001) a partir de tiocarbamatos, fazendo reagir ácido cloroacético e etil tion-carbamato (**Esquema 21**).



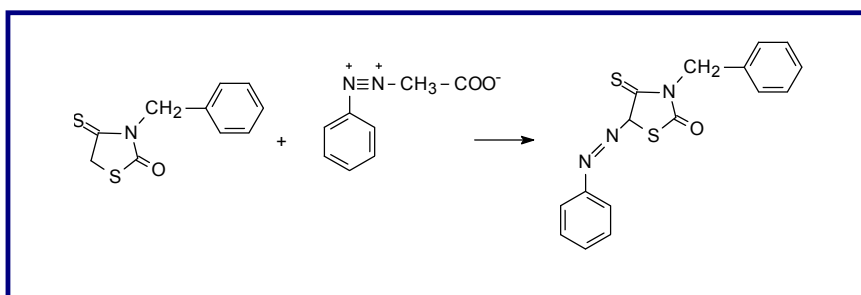
Esquema 21: Obtenção de tiazolidina-2,4-diona substituída a partir de tiocarbamatos

Estudando as reações de condensação de aldeídos com as tiazolidinas-2,4-dionas BRADSHER e colaboradores (1956) obtiveram o derivado 3-benzil-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona através de uma reação entre o benzaldeído e a 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona contendo ácido acético aquecido e acetato de sódio fundido no meio (**Esquema 22**).



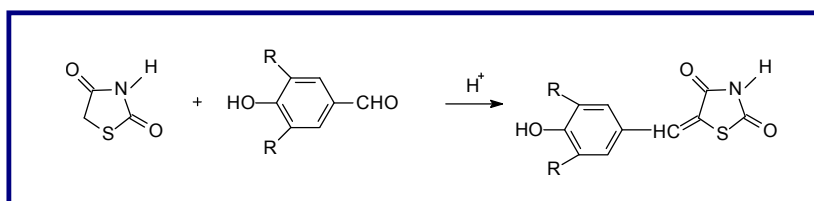
Esquema 22: Obtenção da 3-benzil-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona

LABOUTA e colaboradores (1987) obtiveram derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arilazo-tiazolidin-2-ona através da reação de 3-benzil-4-tioxo-tiazolidin-2-ona com aminas aromáticas, em solução de ácido acético glacial, na presença de nitrito de sódio (**Esquema 23**).



Esquema 23: Obtenção de derivados da 3-benzil-4-tioxo-5-arilazo-tiazolidin-2-ona

Através da condensação de Knoevenagel sob refluxo em ácido acético, alguns derivados 5-benzilideno-tiazolidinas-2,4-dionas foram obtidos (**Esquema 24**) (UNANGST *et al.*, 1993).



Esquema 24: Obtenção de derivados da 5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona

Derivados 3-(4-clorobenzil)-4-tioxotiazolidin-2-ona (**Figura 22**) foram obtidos através de reações de N-alquilação da tiazolidina 2,4-diona, seguida de um ataque por um cloreto de cloro benzil em meio etanólico e, por último, um tratamento com pentassulfeto de fósforo (ALBUQUERQUE *et al.*, 1999).

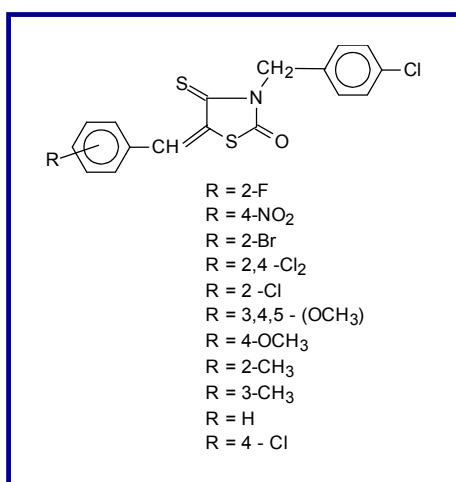
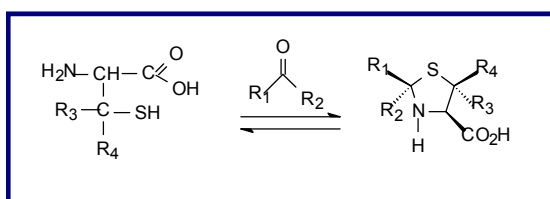


Figura 22: Fórmula Estrutural do 3-(4-clorobenzil)-4-tioxotiazolidin-2-ona

Existem várias formas de preparação das tiazolidinas e seus derivados, destacando-se a 3-tiazolidina-carbocíclica obtida por CÉRDIC (2001) através de uma reação de ciclocondensação de um aldeído ou cetona com um α -aminoácido contendo a função β -mercapto em sua cadeia lateral (**Esquema 25**).



Esquema 25: Síntese da 3-tiazolidina-carbocíclica

2.4. Atividade Biológica

2.4.1. Derivados Acridino-imidazolidínicos

Os derivados imidazolidínicos constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos, para os quais uma diversidade de propriedades farmacológicas tem sido avaliada e discutida. Eles são capazes de atravessar a membrana celular e nuclear e, dessa forma, entrarem no interior do núcleo, fator essencial para a atividade antitumoral, visto que o DNA (alvo biológico) se encontra no interior das células eucarióticas.

O estudo do núcleo acridínico atualmente é alvo de importantes investigações para a avaliação de sua atividade biológica, principalmente a antitumoral. Apresentam a propriedade de ligar-se firmemente, mas de forma reversível ao DNA por intercalação de pares de bases da dupla hélice (LADBURY e HAQ, 2000). Com o objetivo de preparar novos fármacos, as acridinas estão sendo utilizadas e modificações estruturais ou adição de outros núcleos estão sendo propostos e sua atividade biológica analisada.

2.4.1.1. Atividade biológica das imidazolidínicos

Compostos contendo o sistema hidantoínico possuem, entre outras, propriedades antifúngica e antibacteriana: a iprodiona [3-(3,5-diclorofenil)-N-isopropil-2,4-dioxo-imidazolidina-1-carboxamida] constitui o fungicida hidantoínico mais importante, inibindo ao mesmo tempo a germinação de esporos e o crescimento de micélios de fungos (SAULI, 1972).

Em pesquisas desenvolvidas no National Cancer Institute (NCI), a 3-[2-bis(2'-cloroetil)-amino]etil-5,5-pentametileno-hidantoína (**Figura 23**), a mais potente de uma série de hidantoínas de diferentes hidrofobicidades, apresentou atividade frente a vários tipos de cânceres, sobretudo a leucemia P388 (PENG, MÁRQUEZ, DRISCOLL, 1975).

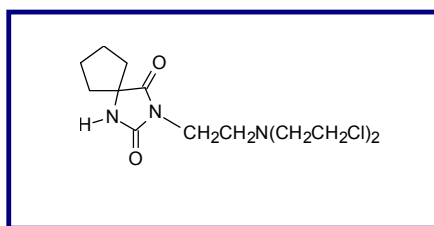


Figura 23: 3-[2-Bis(2'-cloroetil)-amino]etil-5,5-pentametileno-hidantoína

COSTA e colaboradores (1995) realizaram ensaios *in vitro* para avaliar a atividade citotóxica de derivados arilideno-imazolidínicos e -tiazolidínicos através do método de cultura de tecidos usando células KB (carcinoma nasofaríngeo) em um meio MEM (meio mínimo essencial). Estes compostos (**Figura 24**) apresentaram DL_{50} superior a 50 $\mu\text{g/mL}$.

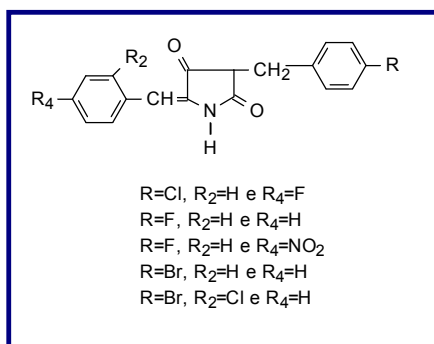


Figura 24: Derivados arilidenos-imidazolidínicos

Ratos portadores da esquistossomose mansoni foram tratados com derivados hidantoinínicos por LUTTERMOSER e BOND (1954), observando que a 5,5-difenil-hidantoína e a 5-(*p*-clorofenil)-5-metil-hidantoína (**Figura 25**) apresentavam atividade esquistossomicida. 5-(2,4,5-triclorofenil)-hidantoína e a 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-imidazolidin-2-iona (**Figura 26**) também possuem atividade esquistossomicida (WERBEL, EDWARD *et al.*, 1977; BENAZET e LEROY, 1974)

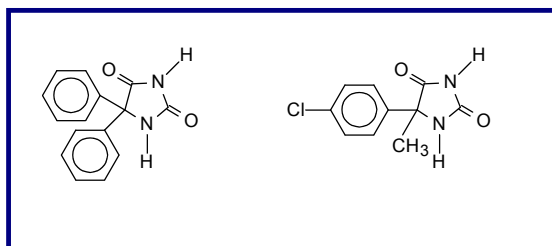


Figura 25: 5,5-Difenil-hidantoína e 5-(*p*-clorofenil)-5-metil-hidantoína

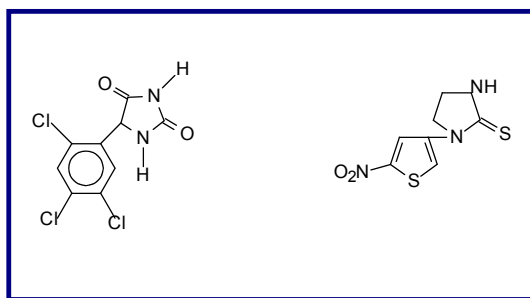


Figura 26: 5-(2,4,5-Triclorofenil)-hidantoína e 1-(5-nitro-tiofeno-3-il)-imidazolidin-2-iona

Moléculas 5-(arilmetileno)-hidantoínas e 5-(arilmetileno)-2-tio-hidantoínas, obtidas pela condensação de aldeídos aromáticos com hidantoínas ou tio-hidantoínas, apresentam atividades fungicida e bactericida (MARTON *et al.*, 1993).

Compostos benzil imidazolidinonas substituídos (**Figura 27**) foram estudados e avaliados quanto à suas atividades antibacteriana e antifúngica frente a *Escherichia coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* e *Neurospora crassa* (MENEZES *et al.* 1992).

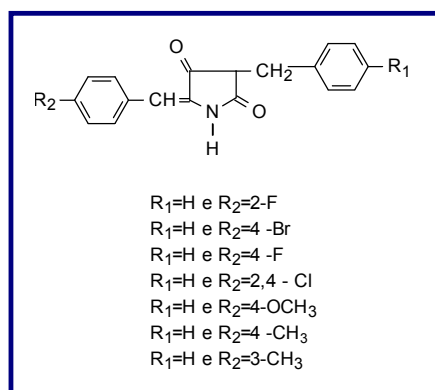


Figura 27: Derivados benzil-imidazolidinonas

Derivados 2-substituídos-6-flúor-2,3-diidrospiro-[4H-1-benzopirano-4,4'-imidazolidina]-2',5'-dionas (**Figura 28**) foram sintetizadas estereoquimicamente e exibiram atividade inibitória de aldose redutase, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (YAMAGUCHI *et al.*, 1994).

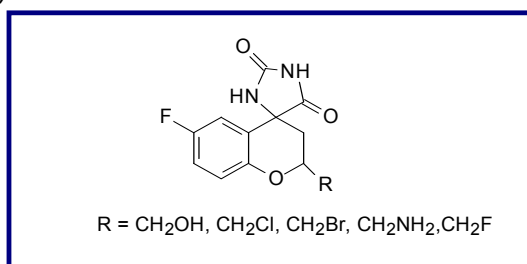


Figura 28: Derivados 2-substituídos-6-flúor-2,3-diidrospiro[4H-1-benzopirano-4,4'-imidazolidina-2',5'-dionas

NAKAYAMA e colaboradores (1995) avaliaram a inibição da aldose redutase do composto 1-3-bromobenzofurano-2-il-sulfonil-hidantoína, sugerindo uma supressão da hiperglicemia e com potencial para ser utilizado no tratamento de Diabetes.

A fenitoína (**Figura 29**) é amplamente utilizada como o anticonvulsivante de escolha no tratamento das crises epilépticas, especificamente de convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência (HARDMAN, 1996). Devido à eficácia, ela faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997) e também da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

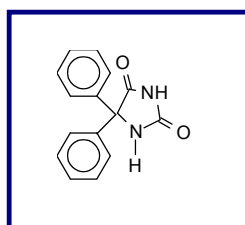


Figura 29: Fórmula Estrutural da Fenitoína

2.4.1.2. Atividade Biológica das Acridinas

Na busca de novas drogas com atividade citotóxica e antibacteriana foi produzida uma série de modificações na estrutura de quinolonas tricíclicas, nas quais a função essencial 3-carboxílico foi substituída por OH fenólico e o átomo de flúor na posição C-6 foi trocado por um grupo NH₂. Os compostos resultantes são derivados de 7-amino-9-acridonas, sendo constatada somente a atividade antitumoral frente a leucemias HL-60 e P388 e para um largo quadro de células tumorais sólidas de humanos e roedores (TABARRINI *et al.*, 1999).

A amsacrina (N-[4-(9-acridinilamino)-3-etoxifenil]metano-sulfonanilida) **1** (**Figura 30**) foi sintetizada na Nova Zelândia em 1974 (BC Cancer Agency, 2002). Em 1991 um grupo de pesquisadores coordenado pelo pesquisador Bill Denny da Universidade de Auckland na Nova Zelândia, obteve um derivado acridínico – a N-[2-(dimetilamina) etil]-acridina-4-carboxamida – genericamente denominada DACA **2**

(Figura 30). Este composto vem desde sendo intensivamente estudado, encontrando-se, inclusive em fase de triagem clínica (ANTONINI *et al.*, 2001).

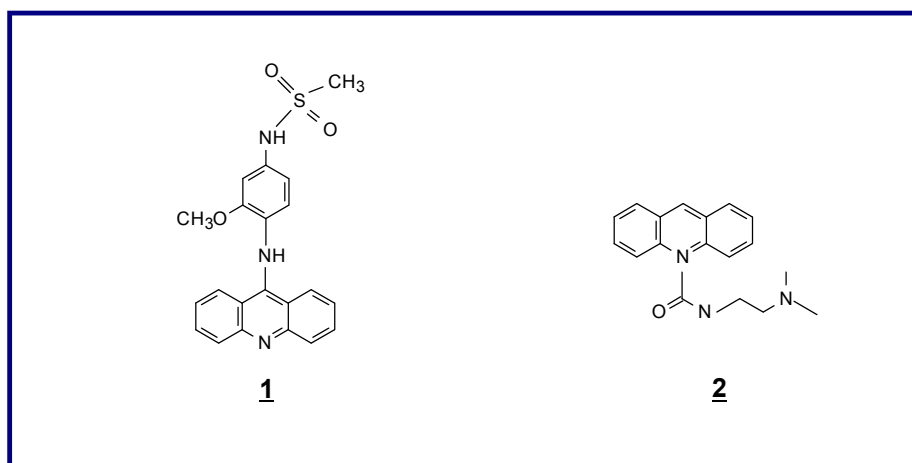


Figura 30: 1 Amsacrina (N-[4-(9-acridinilamino)-3-etoxifenil]metano-sulfonânida) e 2 N-[2-(dimetilamina) etil]-acridina-4-carboxamida (DACA)

KARAGIANIS e JAMES (1995) prepararam drogas conjugadas por condensação do ácido porfirínico com derivados de 9-aminoacridinas, que demonstraram atividade citotóxica (Figura 31).

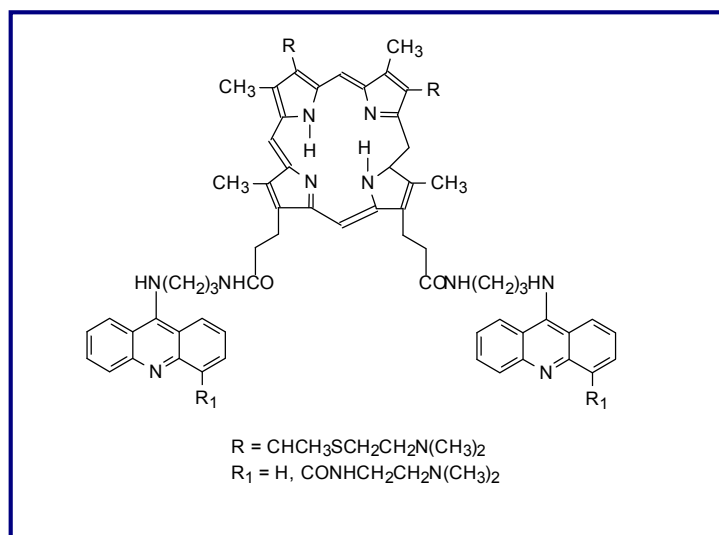


Figura 31: Derivados 9-aminoacridinas

DUFLOS e colaboradores (1996) sintetizaram compostos alquilenos e alquilidenos de cadeias ramificada e não ramificada derivados de acridina que demonstraram atividade anticancerígena. Um dos compostos testado foi o 4-(3,6-Bis-dimetilamino-acridin-4-il)-butan-2-ona (Figura 32), o qual demonstrou para

100 μ M um controle *in vitro* de 98% em células ATCC HTB1, enquanto que a adriamicina, nestas mesmas condições de ensaio, apresentou 87% de atividade.

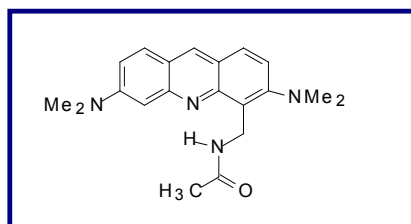


Figura 32: Fórmula Estrutural da 4-(3,6-Bis-dimetilamino-acridin-4-il)-butan-2-ona

As acridinas e seus derivados têm mostrado, além da atividade antitumoral, atividades antiinflamatória e antibacteriana, podendo ainda, serem utilizadas no tratamento do Mal de Alzheimer (SESHADRI *et al.*, 2002). A propriedade como agente antibacteriano se deve a sua habilidade de intercalação com o DNA. Drogas contendo a porção acridínica revelaram atividade antiprotozoária (SESHADRI *et al.*, 2002).

Pode-se citar ainda o uso de acridinas no desenvolvimento de novas técnicas para os diagnósticos de Leishmania (BARRECA *et al.*, 2000) e de malária (BOSCH, BRACHO e PÉREZ, 1996).

Ensaio *in vitro* mostram que o mecanismo de ação das acridinas a nível molecular é atribuído a inibição de duas enzimas nucleares essenciais: a DNA topoisomerase I e DNA topoisomerase II (Topo I e II). Estes ensaios mostraram que estas drogas podem estabilizar os complexos topo-DNA formado *in situ* em células individuais (BAGULEY e FINLAY, 1989).

2.4.2. Derivados Benzilideno-tiazolidínicos

Semelhante às imidazolidinas, os compostos tiazolidínicos apresentam a capacidade de atravessar as membrana celulares e nuclear, o que permite a entrada dessas moléculas núcleos no interior da célula, para que atinjam o seu alvo biológicos que, neste caso é o PPAR γ .

As tiazolidinonas representam uma classe de compostos para as quais uma diversidade de propriedades farmacológicas tem sido documentada, entre as quais: atividade fungicida, inseticida, analgésica, antitumoral, antiulcerativa e bacteriostática, incluindo a tuberculostática (ALBUQUERQUE, 1999).

Análogos da 3-benzil- ou 3-fenil-tiazolidina-2,4-diona apresentam atividade fungicida, inibindo completamente a germinação de *Alternaria solani* e *Sclerotinia americanai*. A 3-fenil- e a 3-(*p*-clorofenil)-tiazolidina-2,4-diona foram patenteadas como fungicidas (SUNDHOLM e SKAPTASON, 1950) (**Figura 33**).

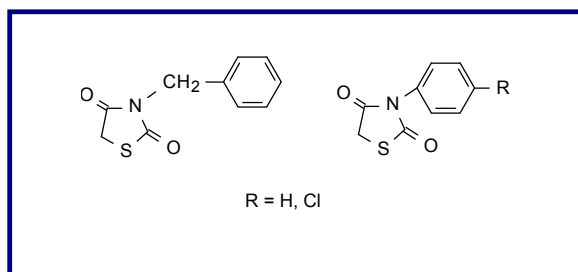


Figura 33: Derivados 3-fenil- e 3-(*p*-clorofenil)-tiazolidina-2,4-dionaS

TONG e colaboradores (1975) prepararam derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona que foram avaliadas, através de aplicações tópicas humanas, quanto a repelência a mosquitos fêmeas da espécie *Aedes aegypt* (**Figura 34**).

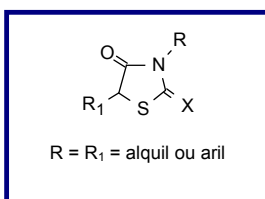


Figura 34: Derivados da 2-tioxo-tiazolidin-4-ona e da tiazolidina-2,4-diona

Os compostos 5-(2,4,5-triepoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**Figura 35**) apresentaram boa atividade antiulcerativa *in vivo*, na dose de 50mg/Kg (SOHDA *et al.*, 1983)

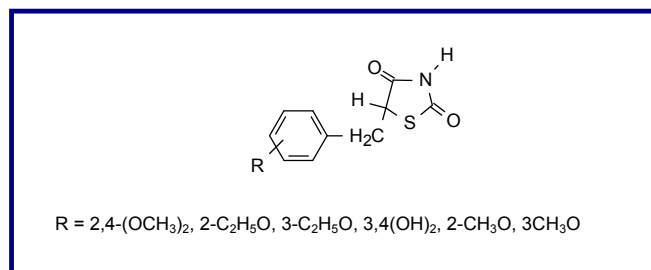


Figura 35: Derivados 5-(2,4,5-triepoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(2,4-dimetoxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzaldeído têm sido estudadas como inibidores da 5-lipoxigenase e da cicloxigenase, com valores de IC₅₀ menores de 5μM, exibindo atividade antiinflamatória quando administrada por via oral (CETENKO *et al.*, 1991; BOSCHELLI *et al.*, 1992; UNANGST *et al.*, 1993 e 1994) (**Figura 36**).

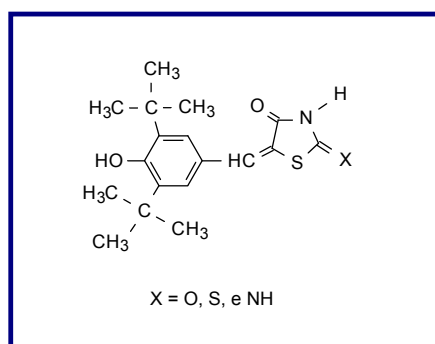


Figura 36: Tiazolidinas condensadas em posição 5 do anel com 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxi-benzaldeído

COSTA e colaboradores (1995) realizaram estudos *in vitro* da atividade citotóxica de derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arylideno-tiazolidina-2,4-diona (**Figura 37**) em células da linha contínua KB (carcinoma nasofaríngeo) e relataram uma DL₅₀ superior a 50 μg/mL.

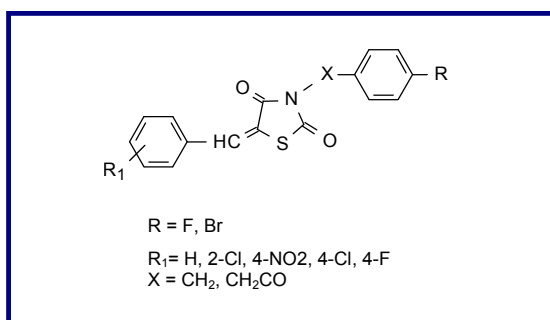


Figura 37: Derivados 3-(4-flúor-benzil)- ou (4-bromo-fenacil)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona

Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona foram obtidos e submetidos a uma avaliação da atividade antimicrobiana frente a várias espécies de microrganismos. Observou-se atividade em bacilos álcool-ácido resistentes: *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium phlei* e *Mycobacterium fortuitum* (BRANDÃO *et al.*, 1997) (**Figura 38**).

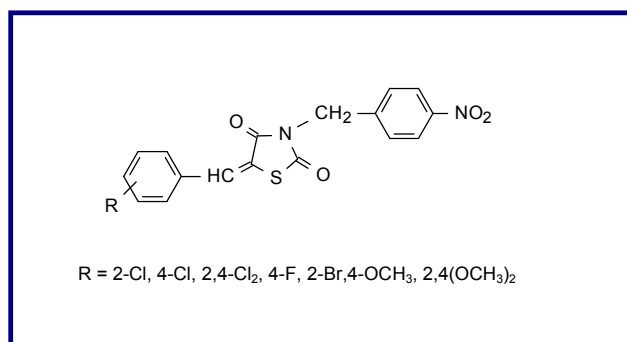


Figura 38: Derivados 3-(4-nitro-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona

Compostos derivados de 3-(4-bromobenzil) e 3-(4-clorobenzil)-tiazolidin-2,4-diona e 3-(4-clorobenzil)-4-tioxotiazolidin-2-ona (**Figura 39**) apresentaram atividade bacteriostática frente a microrganismos compreendidos em ter cocos, bacilos Gram positivos e Gram negativos (ALBUQUERQUE *et al.*, 1999).

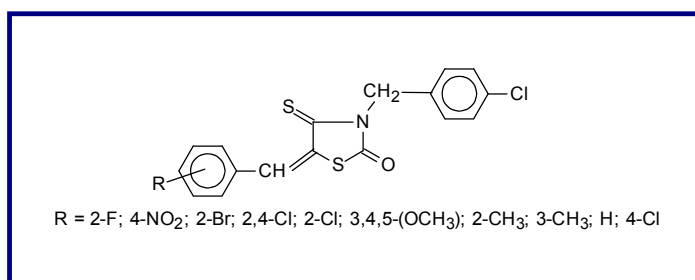


Figura 39: Derivados tioxotiazolidin-2-ona

Entre 1995-1997 uma nova classe de drogas chamadas de “glitazonas” foi aprovada pela FDA para o tratamento de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estes agentes têm em comum a estrutura química: tiazolidina-2,4-diona (TZD). Em meados de 1990 foi relatado que o alvo destas moléculas é o receptor ativado de peroxissoma γ (PPAR γ) (KOYAMA *et al.*, 2003).

A Ciglitazona (**Figura 40**) foi a primeira droga da classe das tiazolidinas-2,4-diona a se ter conhecimento. Pesquisas com este fármaco datam o ano de 1982, época em que foram relatados seus efeitos como redutor de lipídios e glicose, entretanto, devido à sua alta toxicidade seus estudos foram abandonados (GALE, 2001).

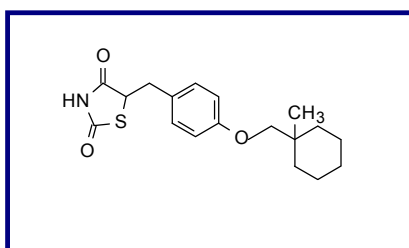


Figura 40: Ciglitazona

A troglitazona **1** (Rezulin[®]) foi o primeiro fármaco da classe das “glitazonas” aprovada pela FDA, seguido de Rosiglitazona **2** (Avandia[®]) e Pioglitazona **3** (Actos[®]) (**Figura 41**) (DESAI *et al.*, 2003).

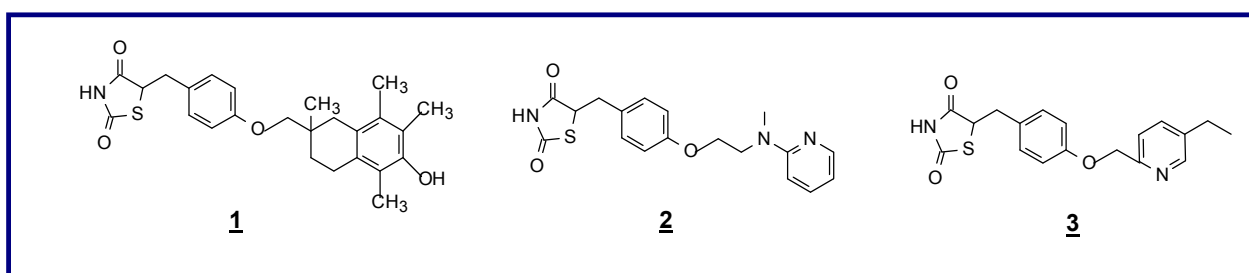


Figura 41: **1** Troglitazona, **2** Rosiglitazona e **3** Pioglitazona

Muitos laboratórios de pesquisa, sejam eles acadêmicos ou privados, têm investido bastante no desenvolvimento de derivados das tiazolidinadionas eficazes no tratamento de DM2 e com baixa toxicidade. Alguns compostos tiveram suas pesquisas abandonadas e outros se encontram em uma das fases de ensaio clínico. Podemos destacar A Englitazona **1** e Darglitazona **2**, desenvolvidas pela Pfizer, mas

seus estudos foram descontinuados; a Isaglitazona **3** desenvolvida pela Mitsubishi, que se encontra na fase II do ensaio clínico; a KRP-297 **4** do laboratório Kyorin também se encontra na fase II destes ensaios; e derivados 5-aryl tiazolina-2,4-diona, em fase de estudos em laboratório realizados pela Merck (**Figura 42**) (PARKER, 2002; KOYAMA *et al.*, 2003)

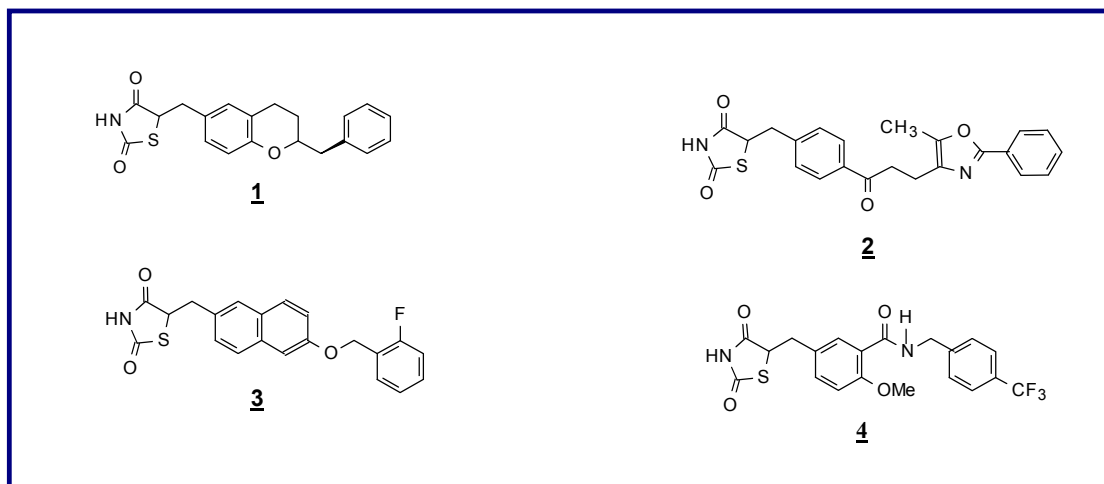


Figura 42: Englitazona **1**, Darglitazona **2**, Isaglitazona **3** e KRP-297 **4**

Na tentativa de racionalização de novos fármacos e na busca da cura do DM, é que pesquisas nesta área em centros de pesquisas do mundo inteiro vem crescendo. Organismos internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) vêm alertando sobre o risco desta doença, incentivando a pesquisa e relatando a incidência e a prevalência em diversas partes do mundo, na tentativa de sensibilizar a população para esta doença, que muitas vezes não tem sua sintomatologia percebida pelo paciente.

A seguir saberemos um pouco mais desta doença, definindo-a, mostrando suas causa, seu mecanismo de ação, sua epidemiologia e formas de tratamento.

2.4.2.1. Diabetes mellitus

O Diabetes mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente suas funções. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As conseqüências do DM, a longo prazo,

incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Com frequência, os sintomas clássicos (perda inexplicada de peso, polidipsia e poliúria) estão ausentes, porém poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido. Antes do surgimento de hiperglicemia mantida e acompanhada do quadro clínico clássico do DM, a síndrome diabética passa por um estágio de distúrbio do metabolismo da glicose, caracterizado por valores glicêmicos situados entre a normalidade e a faixa diabética (WHO, 1999).

A classificação atualmente recomendada pela Organização Mundial de Saúde (WHO) é mostrada na **Tabela 1** e incorpora o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada, até o DM propriamente dito.

A nova classificação baseia-se na etiologia do DM, eliminando os termos “diabetes mellitus insulino-dependente” (IDDM) e “não-insulinodependente” (NIDDM) e esclarece que (ALBERTI e ZIMMETI, 1998):

- O DM tipo 1 resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência a cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença autoimune e aqueles nos quais a causa da destruição das células beta não é conhecida;
- O DM tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves;
- A categoria “outros tipos de DM” contém várias formas de DM, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com uso de fármacos diabetogênicos;
- O DM gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detectados na gravidez.

Os estágios do DM ocorrem em todos os tipos, sendo que no tipo 1 o período de tempo entre os estágios é mais curto.

Tabela 1: Classificação do Diabetes mellitus, segundo a Organização Mundial de Saúde

Tipo 1: destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática.
Tipo 2: varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina, a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica.
Outros tipos específicos: - defeitos genéticos funcionais da célula beta - defeitos genéticos na ação da insulina - doenças do pâncreas exócrino - endocrinopatias - induzidos por fármacos e agentes químicos - intoxicações - formas incomuns de diabetes imuno-mediado - outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes
Diabetes gestacional

Fonte: Censo Brasileiro de Diabetes - Sociedade Brasileira de Diabetes, Maio/2000

2.4.2.1.1. Epidemiologia

O Diabetes mellitus (DM) se converteu no Século XX em um problema mundial de saúde pública que alcança as proporções de uma verdadeira epidemia.

A incidência anual estimada para a DM tipo 1 é de 0,7 casos por 100.000 habitantes no Peru e 27 casos por 100.000 habitantes na Ilha do Príncipe Eduardo no Canadá, sendo que seus valores têm aumentado durante os últimos 20 anos e é geralmente mais elevada entre as populações caucásicas do norte. Entre os países da América Latina e Caribe a taxa mais elevada é encontrada em Porto Rico (18 por 100.000 habitantes) e a mais baixa na Venezuela (0,1 por 100.000 habitantes) em 1992 (**Figura 43**) (NANAN e WHITE, 1999; OPS, 2001).



Figura 43: Incidência de Diabetes Mellitus tipo I em crianças e adolescentes das Américas
Fonte: Iniciativa de diabetes para las Américas (DIA): plan de acción para América Latina y el Caribe 2001-2006. OPS, 2001

Atualmente, acredita-se que exista mais de 100 milhões de casos em todo o mundo e este número pode chegar a 300 milhões até 2025, segundo projeções. Estima-se que destes 100 milhões, 19 se encontram na América Latina e Caribe, podendo aumentar para 40 até 2025 (**Figura 44**).

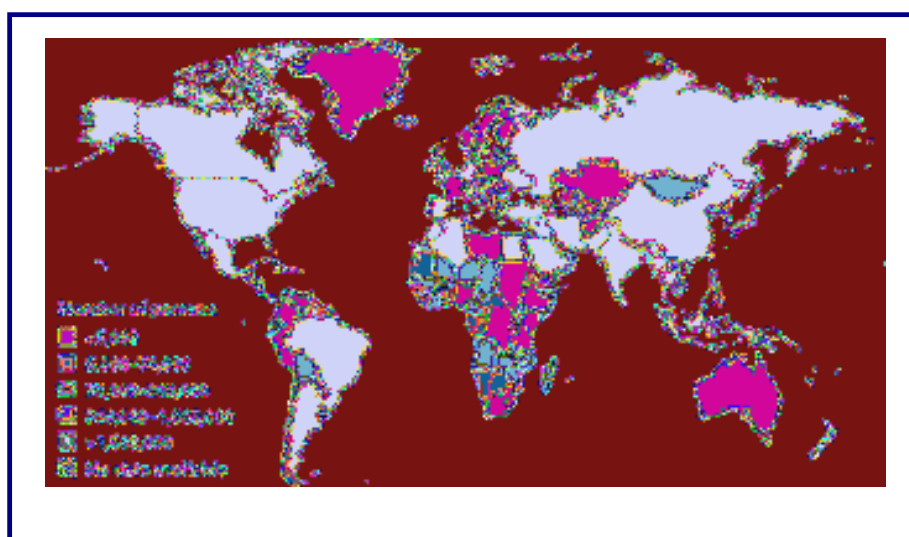


Figura 44: Prevalência estimada de diabetes no mundo em 2025
Fonte: <http://www.portalsaudegsk.com.br/avandia/index.asp>

Pesquisas epidemiológicas demonstram que o DM tipo 2 é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, sendo mais frequentes em pessoas obesas e de nível sócio-econômico menos favorecido, representando assim, uma carga social importante (OPS, 2001). Já a prevalência do DM tipo 2 na América Latina e Caribe

varia de 1,4% entre os índios Mapuche no Chile a 17,9% entre os jamaicanos adultos, chamando-se a atenção para os índios Pima no Arizona (**Figura 45**) em que a maior parte dos adultos padecem deste enfermidade (NANAN e WHITE, 1999).

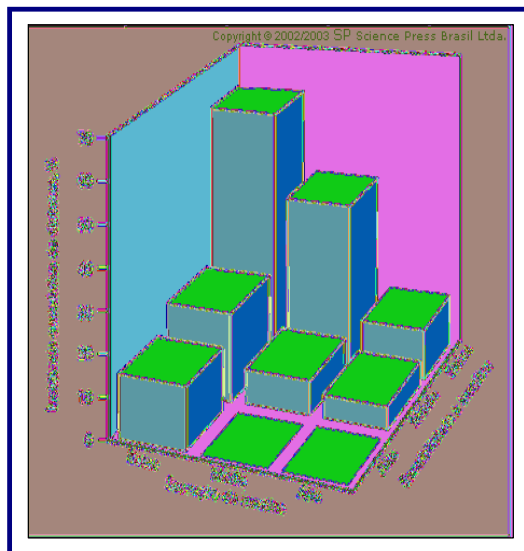


Figura 45: Incidência de diabetes entre os índios Pima
Fonte: SKYLER, J.S. Atlas de Diabetes [CD-ROM], 2003

Em relação à população adulta, a taxa de prevalência de DM2 é mais elevada entre os índios Pima no Arizona. Na América Latina e Caribe, a taxa mais elevada corresponde a Jamaica (17,9%), seguida por Cuba (14,8%) e a mais baixa foi registrada em 1998 entre os índios Aymará de uma zona rural de Chile (1,6%). Na maioria dos países a prevalência de diabetes é mais elevada em mulheres que em homens (**Figura 46**) (OPS, 2001).

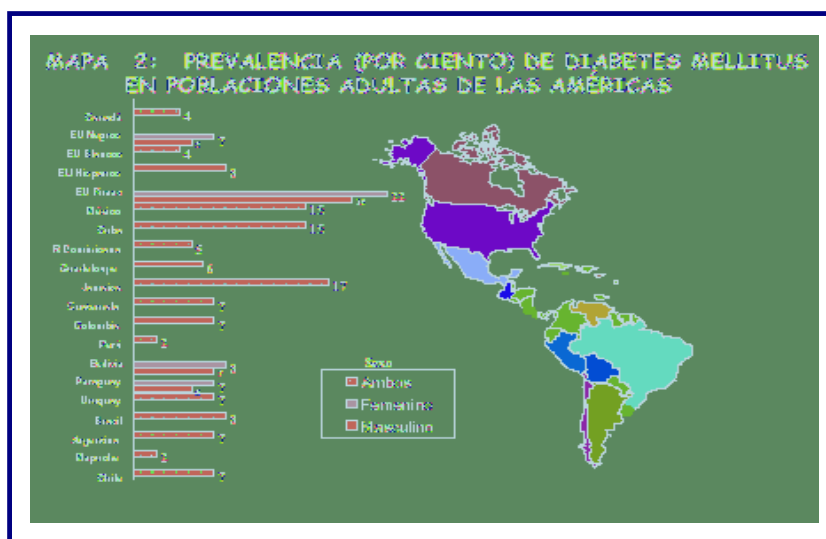


Figura 46: Incidência de Diabetes mellitus tipo I em crianças e adolescentes das Américas
Fonte: Iniciativa de diabetes para las Américas (DIA): plan de acción para América Latina y el Caribe 2001-2006. OPS, 2001

No Brasil, cerca de 17 milhões de pessoas (10%) estão diabéticas. De acordo com a FUNASA, outros 40 milhões correm risco de adquirir a doença (Jornal de Brasília 05/01/2004). Estima-se que em torno de 2,5 milhões desconheçam sua situação de diabético e, provavelmente, muitos foram identificados ao apresentar uma complicação crônica e irreversível da doença (Ministério da Saúde, 2000)



Figura 47: Situação de Diabetes no Brasil
Fonte: OLIVEIRA;MONTEIRO;ARAÚJO, 2003

Em um estudo de prevalência de DM no Brasil, a média encontrada em nove capitais brasileiras (7,6%) é um pouco superior àquela observada nos Estados Unidos da América (6,6%). Os dados apresentados na **Figura 48** evidenciam claramente a tendência do aumento da prevalência de DM em direção às regiões Sudeste e Sul, ou seja, as mais industrializadas.

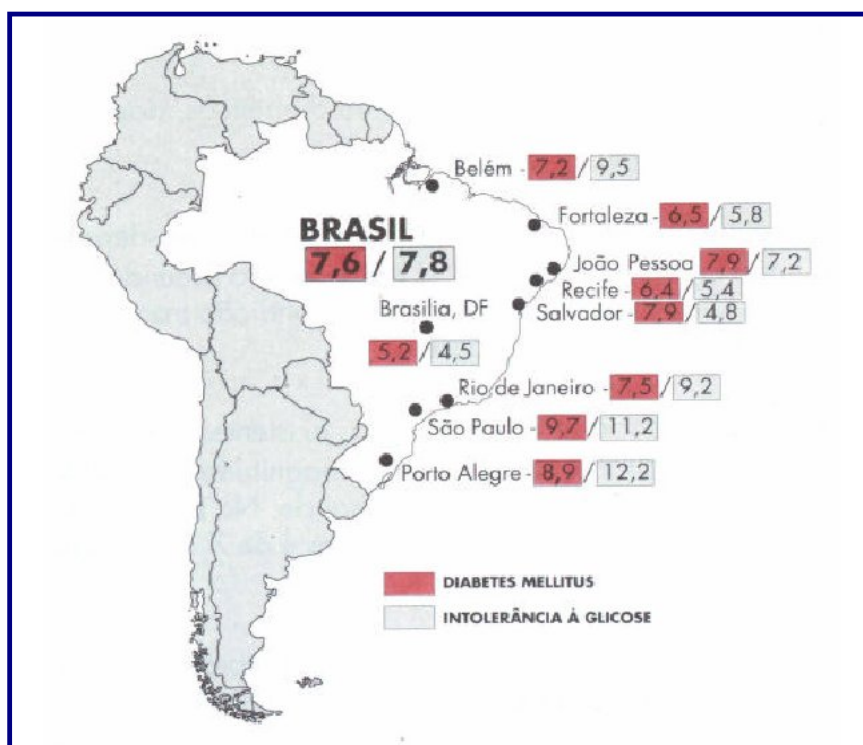


Figura 48: Prevalência de Diabetes mellitus e intolerância à glicose na população brasileira de 30 a 69 anos de idade. Estudo Multicêntrico sobre Prevalência do DM no Brasil 1986 – 1988
Fonte: MALLERB e FRANCO, 1992

2.4.2.1.2. A Doença: Etiologia e Tratamento

Nos últimos anos, muitos estudos demonstraram que o início do DM2 é geralmente precedido pela resistência à insulina (<http://www.portalsaudegsk.com.br/avandia/index.asp>). Em geral, a história do DM2 é a seguinte: a pessoa nasce com informação genética para o DM tipo 2 e, na dependência do ambiente e do seu estilo de vida, vai se expondo a fatores desencadeantes do diabetes, tais como: obesidade, sedentarismo, estresse, alimentação, etc., que podem desenvolver ou fomentar a insulinoresistência (OLIVEIRA, MONTEIRO e ARAUJO, 2003;). Um resumo das manifestações clínicas da doença é mostrado na **Figura 49**.

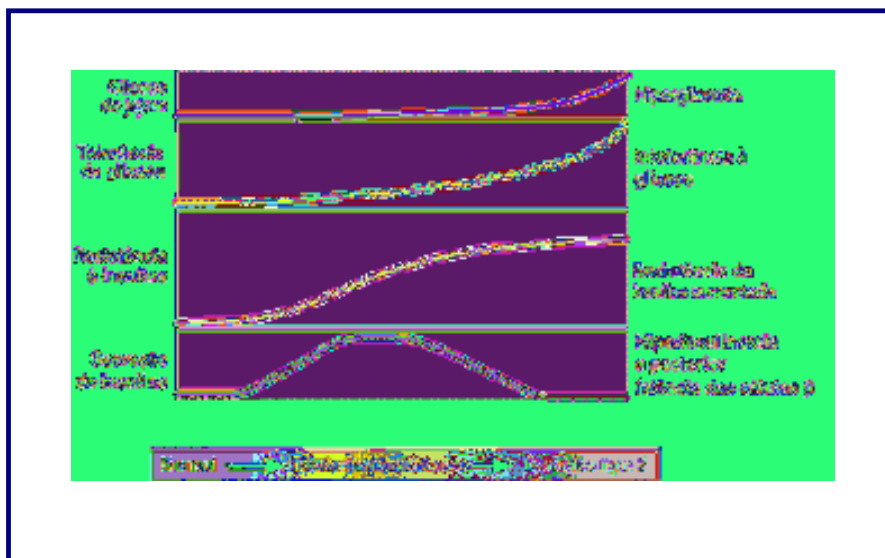


Figura 49: Desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 2
Fonte: <http://www.portalsaudegsk.com.br/avandia/index.asp>

A resistência à insulina é considerada um dos defeitos primários fundamentais para o desenvolvimento do DM2. Constitui um fator de risco para o desenvolvimento além de diabetes, hipertensão e doença cardiovascular (GREENLUND *et al.*, 1999).

A Síndrome da insulino-resistência inclui hiperinsulinemia, tolerância à glicose, hipertensão, alta de triglicerídios e baixa nas taxas de colesterol HDL. Considera-se que a resistência é, em parte, a um componente genético, embora também se acredite que fatores adquiridos, tais como obesidade, envelhecimento e um estilo de vida sedentário contribuam para o seu desenvolvimento (**Figura 50**) (BLOOMGARDEN, 2002, GREENLUND *et al.*, 1999).

Esta síndrome é mais comumente causada por deficiência no nível pós-receptor é este mecanismo que se acredita ser o mais importante na patogênese do diabetes tipo 2, estando associada à transdução anormal de sinais. Entretanto, deficiências no nível do receptor ou pré-receptor da insulina também podem levar à resistência à insulina, apesar de serem responsáveis por apenas uma pequena parcela dos casos. Quando esta ocorre ao nível do receptor pode ser causada por um número reduzido de receptores ou reduzida ligação de insulina. A resistência à insulina no nível pré-receptor é tipicamente o resultado de insulina anormal ou de anticorpos antiinsulina, de modo que a insulina não se liga ao seu receptor

específico e a cascata de resposta da insulina não se inicia (CONN e BETTERIDGE, 1988).

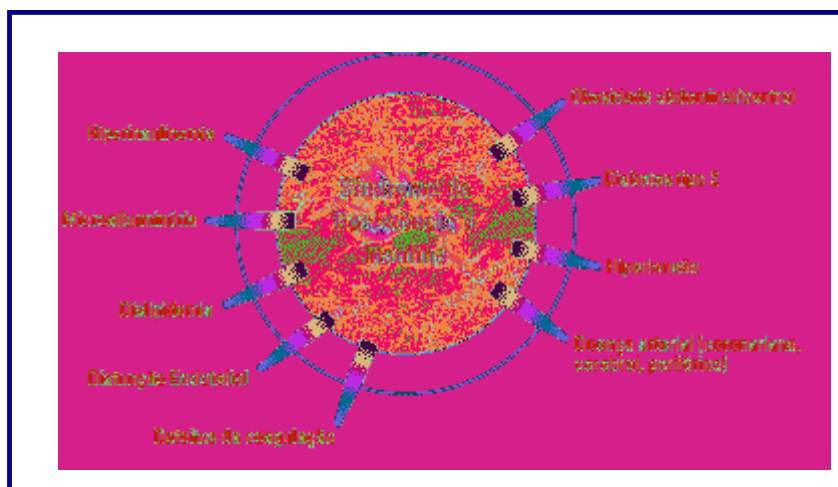


Figura 50: Síndrome da Resistência à Insulina
Fonte: <http://www.portalsaudegsk.com.br/avandia/index.asp>

O objetivo final do tratamento do DM2 é reduzir de forma significativa o risco das complicações microvasculares e macrovasculares. Um tratamento ideal para o DM2 deve focar a fisiopatologia básica do diabetes, reduzindo a insulina, uma vez que isto pode retardar a progressão da doença e reduzir o risco cardiovascular (OLIVEIRA, MONTEIRO e ARAUJO, 2003).

O tratamento inicial para o DM2 geralmente envolve dieta e exercícios. Entretanto, para a maioria dos pacientes, estes procedimentos não são suficientes, para reduzir de maneira eficaz a hiperglicemia a longo prazo, e a intervenção com drogas se faz necessária. É importante ressaltar que a monoterapia com agentes antidiabéticos orais não pode manter o controle glicêmico por um longo período. Portanto, uma combinação de regime alimentar e fármacos é normalmente utilizada e, finalmente, a insulina pode ser necessária. Atualmente, há cinco classes distintas de fármacos antidiabéticos que reduzem os níveis de glicose no plasma: as sulfoniluréias, as biguanidas, os inibidores da α -glicosidase, as meglitinidas e as tiazolidinadionas. Estas substâncias exercem seus efeitos redutores da glicemia por diferentes mecanismos de ação (American Diabetes Association, 1995).

O mecanismo de ação das tiazolidinadionas está ligada ao PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Este receptor pertence à superfamília de receptores hormonais nucleares dos fatores de transcrição. Ele se

une ao Receptor Retinóide X (RxR), para formar um heterodímero que reconhece as seqüências específicas de DNA – Elementos de Resposta ao PPAR (PPRE) – descobertas nas regiões reguladoras de vários genes reativos à insulina. Aparentemente, as tiazolidinadionas expressam seu efeito sensibilizador da insulina ligando-se e ativando o PPAR γ , melhorando, desta forma, a produção de várias proteínas que são importantes na resposta biológica da célula à insulina (**Figura 51**). Isto inclui as proteínas envolvidas no transporte e na utilização da glicose, assim como o metabolismo lipídico (SPIEGELMAN, 1998).

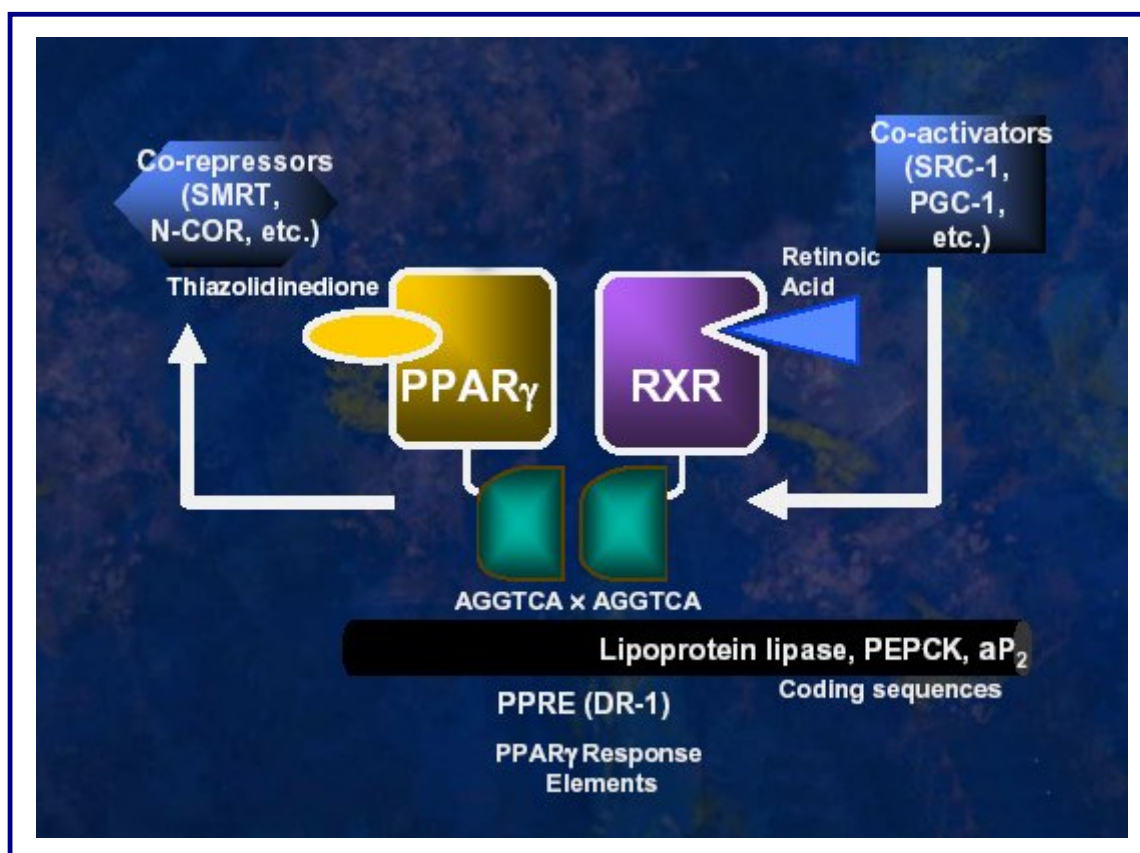


Figura 51: Ativação do PPAR γ
Fonte: FORMAN, B.M., 1995

2.5. A Modelagem Molecular de Moléculas Bioativas

A Modelagem Molecular é uma abordagem empregada para se estudar as características estruturais e propriedades físico-químicas de uma substância, empregando os recursos da química computacional acoplada a interfaces gráficas. Permite explorar aspectos tridimensionais (3D) de reconhecimento molecular, gerando hipóteses que levam ao planejamento e à síntese de novos ligantes (BARREIRO e FRAGA, 2001).

A aplicação de modelos teóricos para representar e manipular a estrutura química de moléculas, estudar as reações químicas e estabelecer relações entre a estrutura e propriedades das mesmas constituem o domínio de atuação da modelagem molecular (SANTOS, 2001).

A modelagem molecular consiste na geração, manipulação e/ou representação realista de estruturas moleculares e cálculo das propriedades físico-químicas associadas, podendo ser assistida por computadores. Atualmente, os sistemas de modelagem moleculares estão munidos de poderosas ferramentas para construção, visualização, análise e armazenamento de modelos de sistemas moleculares complexos que auxiliam na interpretação das relações entre a estrutura química e a atividade biológica, sendo ainda, realizados cálculos de energias de conformação, de propriedades moleculares e estatísticos (SILVA *In* ANDREI *et al*, 2003).

De acordo com KARELSON e colaboradores (1996), os recursos citados anteriormente facilitam a obtenção de um grande número de informações de propriedades e regiões moleculares de maior reatividade, forma e propriedades de ligações de uma molécula completa, ou de fragmentos e grupos substituintes.

MORGON (2000) identifica os principais fatores que são responsáveis pelo crescimento da modelagem molecular. São eles:

1. O crescimento da comunidade científica;

2. A popularização de pacotes computacionais de química teórica, como por exemplo, a série de programas Gaussian (FRISCH *et al.*, 1998);
3. A implementação de algoritmos matemáticos e métodos teóricos mais eficientes; e
4. Equipamentos (computadores e periféricos) com melhor desempenho em processamento e transmissão de dados, a custos menores.

Aliás, o uso de computadores foi uma grande revolução nesta área. Eles podem ser utilizados no planejamento, descoberta, elucidação de processos químicos e biológicos através da estrutura tridimensional de pequenas e macromoléculas (MONTANARI, 2000).

As estratégias modernas de planejamento de novos fármacos baseadas no mecanismo de ação e identificação do composto-protótipo empregam a modelagem molecular (CAMD - “computer assisted drug design”; CALD - “computer-aided ligand design”) como ferramenta útil ao sucesso do desenho estrutural de novas moléculas ativas. Através do emprego de técnicas definidas, pode-se antecipar índices relativos de reconhecimento molecular de novos bioligantes ou protótipos, identificar diferentes níveis de contribuições farmacofóricas e conformacionais bioativas na molécula do protótipo ou bioligante, mapear e, construir modelos topográficos 3D de sítios de reconhecimento molecular de biorreceptores de tal forma que se prevejam, ao menos teoricamente, as propriedades farmacodinâmicas relativas em uma série congênere de moléculas bioativas, orientando o planejamento das modificações moleculares subseqüentes, quando necessárias à modulação (BARREIRO e FRAGA, 2001; MONTANARI e BOLZANI, 2001).

A modelagem molecular pode ser aplicada ao planejamento de fármacos de modo direto ou indireto. Diretamente, quando se conhece a estrutura tridimensional do alvo biológico, na tentativa de compreender as interações do ligante-receptor. Indiretamente, quando não se dispõe da estrutura do receptor, na tentativa de obter parâmetros eletrônicos e estéricos que elucidem as relações estrutura-atividade biológica. Ambos os modos tentam otimizar o encaixe da molécula com o receptor. A modelagem molecular e suas representações gráficas permitem explorar aspectos

tridimensionais de reconhecimento molecular e gerar hipóteses que levam ao planejamento e à síntese de novos ligantes (SILVA *In ANDREI et al.*, 2003).

Graças a esses métodos é que se pode desenvolver um estudo quantitativo para a previsão de interação droga-receptor, quando estes são conhecidos, requerendo, portanto, o uso de técnicas computacionais para a descoberta de grupos denominados por EHRLICH (1909) de farmacofóricos: coleção mínima de átomos ou grupos funcionais, ou determinada região de uma molécula bioativa espacialmente dispostos de maneira e que sejam indispensáveis à manifestação de uma atividade biológica. Essa definição tem sido refinada para incluir restrições topográficas e tridimensionais (SILVA *In ANDREI et al.*, 2003).

A química teórica é basicamente compreendida em quântica, a qual envolve métodos *ab initio*, semi-empírico, funcional de densidade,... e clássica que engloba métodos de mecânica molecular, dinâmica-determinístico, monte carlo - estocástico;... (MORGON, 2000).

Os cálculos de mecânica molecular (MM), também chamado de cálculos de campo de força, têm sido usados para investigar conformações moleculares. A MM trata as moléculas como uma coleção de átomos que pode ser descrita por forças newtonianas ou elásticas. Essas forças podem ser descritas como funções de energia potencial intra e intermolecular de características estruturais, como comprimentos de ligação, interações não-ligantes e outras. A combinação dessas funções de energia potencial é o campo de força (SILVA *In ANDREI et al.*, 2003).

A rapidez e a economia do tempo de computação e a facilidade de compreensão em relação aos métodos de mecânica quântica são algumas das vantagens da MM. Quando um tratamento mais refinado é requerido, a geometria da molécula otimizada pela MM pode ser usada como ponto de partida para cálculos com química quântica de orbitais moleculares (SILVA *In ANDREI et al.*, 2003).

A geometria de uma molécula é especificada de acordo com as suas coordenadas atômicas. Assim, a partir de um conjunto de dados de entrada, uma geometria inicial é especificada e sua energia é calculada. Todos os parâmetros que

definem a geometria do sistema, distância, ângulos e diedros são modificados em incrementos pequenos e, como o uso de métodos de diminuição de gradiente, a geometria é otimizada (ou seja, a energia é minimizada). A minimização geralmente leva ao mínimo local mais próximo e não ao mínimo global. A varredura completa da superfície de energia potencial (SEP) de uma molécula é chamada de análise conformacional (FORSTER, 2002; SILVA *In* ANDREI *et al*, 2003).

Na análise conformacional por busca sistemática são feitos incrementos nos valores dos ângulos diedros de todas as ligações possíveis de rotação para explorar o espaço conformacional da molécula. Moléculas muito flexíveis, com muitas ligações passíveis de giro livre, apresentam uma hiperssuperfície de energia potencial complexa, que pode ter um número extraordinário de mínimos difíceis de serem localizados (COPPEL *et al*, 1997; FORSTER, 2002; SILVA *In* ANDREI *et al*, 2003).

A mecânica quântica (MQ) permite o cálculo de energia e diversas propriedades eletrônicas de átomos e moléculas e, portanto, forma a base dos sistemas de modelagem química. Para descrever o estado de um sistema, em MQ, foi postulada a existência de uma função de coordenadas, chamada função de onda ou função de estado Ψ , que é encontrada na solução da equação de Schrödinger: $H\Psi = E\Psi$, onde H é o hamiltoniano (operador diferencial que representa a energia total, ou seja, a soma da energia cinética e da energia potencial), e E é o valor numérica desta energia (SILVA *In* ANDREI *et al*, 2003).

Os métodos da MQ podem ser: semi-empíricos e *ab initio*. Estes apresentam conjuntos de funções de base modestos, e para pequenos sistemas – alguns átomos – é possível cálculos mais precisos com correlação eletrônica e conjuntos de bases estendidos (MORGON, 2000).

Os métodos *ab initio* são aqueles que resolvem a equação de Schrödinger com melhor aproximação. Entre os modelos matemáticos mais valiosos deste método se encontra o de Hartree-Fock (método do campo autoconsistente ou SCF) que está baseado em um método variacional. J.J Roothaan formalizou umas das sugestões mais importantes para este método, que ficou conhecida como método da

combinação linear de orbitais atômicos (LCAO-OM) ou funções de base (ROOTHAAN, 1951). O esforço computacional para esse cálculo é proporcional à quarta potência do número de elétrons e representa o menor nível em que as interações eletrônicas podem ser descritas completamente (SILVA *In* ANDREI *et al.*, 2003).

Cálculos mais precisos podem ser feitos usando tratamentos pós Hartree-Fock, como os métodos de interação de configuração (CI), os métodos baseados na Teoria da Perturbação (MPn) fundamentados nos trabalhos de Moller e Plesset em 1930, mas só em 1970 os cálculos de energia e gradientes foram implementados eficientemente em programas computacionais e a Teoria do Funcional de Densidade, que se tornou popular em 1980, fundamentada nas pesquisas de Kohn, Hohenberg e Sham utilizando procedimentos baseados no método variacional. (FREITAS, 1999; MORGON, 2000; SILVA *In* ANDREI *et al.*, 2003).

Os métodos semi-empíricos são realizados em um tempo computacional menor em relação aos métodos *ab initio*, usam um hamiltoniano mais simples e parâmetros cujos valores são ajustados para reproduzir propriedades moleculares (calor ou entalpia de formação e estrutura) obtidas por dados experimentais. Estes métodos permitem evitar o cálculo de um grande número de integrais, o que possibilita a aplicação em sistemas com um maior número de átomos.

O objetivo fundamental dos métodos semi-empíricos é o desenvolvimento de um tratamento quantitativo de propriedades moleculares com precisão, confiabilidade e custo computacional com valor prático em química (SILVA *In* ANDREI *et al.*, 2003). Vários pacotes de programas computacionais contêm os métodos semi-empíricos AM1 (Austin Model 1) (DEWAR *et al.*, 1985), PM3 (Parametric Method 3) (STEWART, 1989), MINDO/3, MNDO, todos contidos no pacote MOPAC, fornecido inicialmente pelo grupo QCPE (Quantum Chemical Program Exchange) da Universidade de Indiana e atualmente implementado no BioMedCache versão 6,1 (2003) da Fujitsu Limited.

O emprego da química quântica ou da mecânica molecular para a modelagem de sistemas moleculares através do uso de computadores é chamada de química

computacional. Os resultados são de duas naturezas: preditivos ou interpretativos. Estes cálculos podem ser empregados tanto para propriedades moleculares e na possibilidade de estendê-los a sistemas de interesse químico (experimental), destacando-se aqueles sistemas de tamanho médio, empregando principalmente metodologias de alto nível (*ab initio* e funcional de densidade) o que tem contribuído para uma forte interação entre químicos teóricos e experimentais, permitindo inclusive o surgimento em bancadas dos laboratórios, estações de trabalho e computadores pessoais voltados exclusivamente para cálculos teóricos. A aplicação destes cálculos é utilizada nas mais variadas áreas da química, como: na interpretação de espectro molecular, na determinação de propriedades estruturais (comprimentos e ângulos de ligação), na obtenção de energias conformacionais e de barreiras de energias rotacionais, no estudo da estabilidade relativa de isômeros, na caracterização de intermediários (estado de transição), úteis no estabelecimento e entendimento de mecanismo de reação, no estudo da aromaticidade de compostos orgânicos, na obtenção e análise dos espectros de RMN, entre outras (MORGON, 2000).

A conformação de uma molécula desempenha um papel importante na natureza de sua atividade biológica ou farmacológica. Por exemplo, os estereoisômeros podem ou não ter atividade e potência semelhantes. Em consequência, o desenho dos análogos moleculares deve levar em conta as características estruturais, tais como a presença de grupamentos estruturalmente rígidos no composto prótotoipo, assim como a conformação e a configuração de seu farmacóforo (THOMAS, 2003).

Depois de compreendida a estrutura molecular e eletrônica das moléculas de interesse, conhecendo-se ou não a estrutura do alvo receptor, pode-se tentar traçar uma correlação qualitativa ou até mesmo quantitativa entre estas informações moleculares e as informações de atividade biológica ou farmacológica obtidas através de testes experimentais que identifiquem ou quantifiquem a potencial atividade de determinada molécula contra algum processo ou alvo biológico específicos.

O planejamento racional é uma ferramenta importante na busca de fármacos. Entretanto, há várias complicações que precisam ser avaliadas cuidadosamente dentro do método, podendo-se citar: os análogos devem apresentar o mesmo modo de ação, mas isso nem sempre é estabelecido, além disso, as modificações isostéricas são muito significativas e precisam ser avaliadas quando foram realizadas modificações da estrutura, além disso, os efeitos previsíveis para uma determinada atividade farmacológica não são facilmente implementados quando se faz um planejamento. A conformação bioativa precisa ser conhecida para que as restrições conformacionais sejam impostas durante o processo de modelagem molecular. Naturalmente, o processo de planejamento baseado na estrutura do receptor pode trazer mais informações desta natureza, mas, quando este é apenas baseado na estrutura do ligante, o que ainda é a grande maioria dos casos, a conformação farmacofórica ainda não é conhecida (MONTANARI e BOLZANI, 2001). Com o intuito de se estabelecer prioridades, modelos do estudo da relação quantitativa entre estrutura e atividade biológica (HANSCH e FUJITA, 1964) tradicional (QSAR = “Quantitative Structure Activity Relationships”) ou em três dimensões (QSAR-3D) (MONTANARI e BOLZANI, 2001) e relação estrutura química e propriedade (QSPR = “Quantitative Structure Property Relationships”) (MONTANARI, 2000) poderão conduzir ao planejamento racional de fármacos sem efeitos colaterais bem como a sua otimização estrutural, o que tem causado um profundo impacto, permitindo um grande avanço na química medicinal (MONTANARI, 2000).

Métodos para a obtenção QSAR e QSPR baseiam-se em três hipóteses básicas. A primeira é que a estrutura de uma molécula quer nos aspectos estéricos quer nos aspectos eletrônicos, deve conter as informações responsáveis por suas propriedades físicas, químicas ou biológicas. A segunda hipótese é que estas informações podem ser representadas de forma quantitativa por parâmetros numéricos para a atividade e/ou propriedade, denominados descritores moleculares. Por fim, a possível correlação entre a estrutura molecular e a atividade/propriedade que se quer otimizar deve ser expressa em termos de relações matemáticas simples que permitam ao mesmo tempo fazer previsões de atividade/propriedade para sistemas análogos e, mais importante, permitam uma interpretação do processo em

termos químicos ou fenomenológicos (MARTIN, 1981).

Os conceitos de QSAR e de QSPR são usados para conduzir pesquisas de compostos com propriedades biológicas desejadas, usando intuição e experiência química de uma forma quantificada matematicamente através do uso de programas computacionais. Assim, é possível selecionar compostos mais promissores para sintetizar e submetê-los a bioensaios. Estes estudos conferem informações que auxiliam e aceleram o processo de desenvolvimento de novas moléculas para uso como fármacos, aditivos, inseticidas, herbicidas, entre outros (KARELSON *et al.*, 1996).

É importante ressaltar que uma grande parte da química e da bioquímica ocorre em meios condensados, ou seja, em processos envolvendo solventes, principalmente a água. Um aspecto importante é o estudo da farmacocinética, uma vez que a droga sofre efeitos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção, ADME. Portanto, parâmetros como solubilidade, biodisponibilidade e permeabilidade devem ser levados em conta, quando se faz uma simulação ou modelagem molecular de um composto.

Todo o efeito produzido por uma substância em um sistema biológico pode ser considerado como consequência de interações físico-químicas com pequenas porções específicas de macromoléculas do organismo vivo. Portanto, é necessário que uma molécula ativa tenha um certo padrão de lipofilia que permita sua chegada, e, conseqüentemente, sua interação com o seu sítio de ligação. A utilidade terapêutica de uma substância depende da extensão de seu efeito biológico, que por sua vez, está relacionada ao número e à força das ligações que ocorrem com o receptor e à sua concentração no local de ação. Para que esta interação ocorra se faz necessário um estudo complementar da estrutura tridimensional do composto em relação ao sítio (estereoquímica) e suas propriedades físico-químicas (solubilidade, coeficiente de partição, constante de acidez, entre outras) (SILVA *In* ANDREI *et al.*, 2003).

Alguns modelos de QSAR apresentam limitações, pois utilizam descritores derivados de estruturas bidimensionais (2D). Estes descritores baseiam-se no

coeficiente de partição octanol/água (efeito hidrofóbico), constante de Hammett (efeito eletrônico) e uma grande quantidade de descritores que vão desde pesos moleculares até índices topológicos complexos (interações estéricas). No geral, interação Fármaco/receptor tem sido descrita por forças intermoleculares 3D. O estudo de QSAR-3D é baseado na utilização de sondas (“probes”) para a geração de campos moleculares do tipo estérico, eletrostático e hidrofóbico, por exemplo, calculados na intersecção da grade ou malha discretizada de pontos com a região tridimensional ao redor da molécula. Desta forma, cada descritor tridimensional é representado por valores de campo estérico, eletrostático ou hidrofóbico, em um certo ponto da malha 3D e funcionam como variáveis independentes de uma análise QSAR usando-se quimiometria, como por exemplo, mínimos quadrados parciais (“Partial Least Squares” - PLS) ou análise dos componentes principais (“Principal Component Analysis” - PCA) (CRAMER *et al.*, 1988; GOODFORD, 1984; HASEGAWA, ARAKAWA e FUNATSU, 1999).

É possível, ainda, encaixar as estruturas tridimensionais de um fármaco potencial no seu possível sítio-alvo. Este processo é chamado de docking e, permite uma avaliação deste encaixe entre o provável fármaco e seu sítio de ação. É válido afirmar que em muitos casos esta ligação tem que ser fraca, visto que o composto tenha a capacidade de deixar o sítio receptor após ativar o alvo. Se um ligante possuir um bom encaixe e seus grupamentos funcionais estiverem posicionados de tal modo que possam interagir com a estrutura do sítio-alvo proposto, é provável que este tenha atividade biológica (THOMAS, 2003).

Sendo assim, QSAR se apresenta como uma ferramenta importante para manter o número de compostos sintetizados e testados em um mínimo no processo de desenvolvimento de novos fármacos. A transformação destas moléculas candidatas em substâncias matrizes far-se-á, essencialmente, por compostos similares mais potentes. Somente as estruturas das moléculas otimizadas é que seguirão para os estudos *in vivo* e então selecionadas para os ensaios pré-clínicos e clínicos (HASEGAWA, ARAKAWA e FUNATSU, 1999; AMARAL e MONTANARI, 2002).

2.5.1. Modelagem Molecular em Derivados Acridínicos, Imidazolidínicos e Tiazolidínicos

Vários tipos de estudos teóricos, utilizando métodos de modelagem molecular, já foram empregados para estudar derivados de acridinas, imidazolidinas e tiazolidinas. Nesta seção serão mostrados alguns exemplos já reportados na literatura.

McCONNAUGHIE e JENKINS (1995) estudaram derivados triazenos de acridinas como intercaladores de DNA. Uma série de ligantes bifuncionais, inclusive contendo espaçadores 1,3-diariltriazeno, desenvolvidos para serem protótipos de combilexinas que atuam como ligantes de DNA foram desenvolvidos usando-se uma aproximação direcionada pelo molde de DNA (**Figura 52**). Os modos de ligação na intercalação com um modelo de alvo d(GATACGATAC)•d(GTATCGTATC) foi investigado usando-se técnicas de modelagem molecular, fornecendo uma base racional para as propriedades de ligação e sugerindo que os protótipos de combilexinas podem ligar-se à fita dupla de DNA de um modo bimodal que induz pequena distorção do hospedeiro.

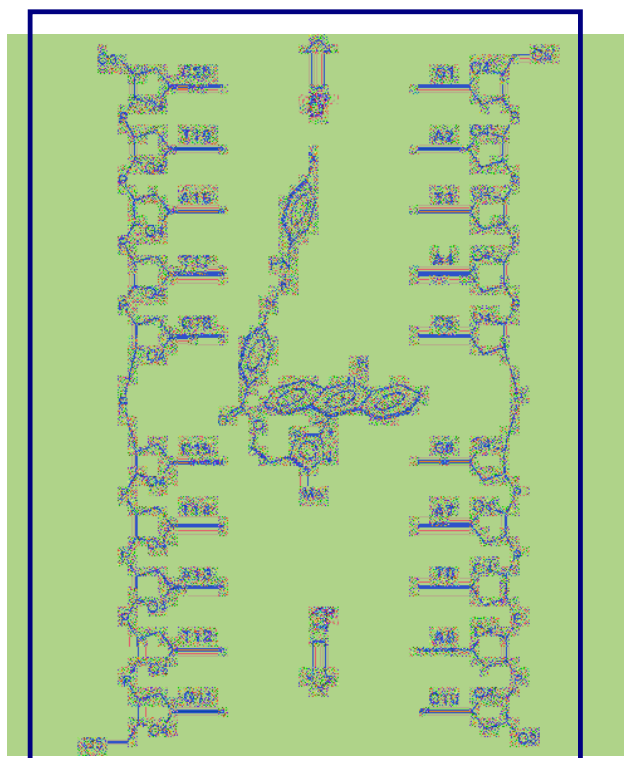


Figura 52: Representação esquemática da formação do complexo bifuncional DNA-combilexinas
Fonte: McCONNAUGHIE e JENKINS, 1995

O resultado da modelagem molecular obtido para o complexo mais estável formado entre o ligante com $X=C(NH)NH_2$ e a dupla hélice de DNA pode ser observado na **Figura 53** (McCONNAUGHIE e JENKINS, 1995).

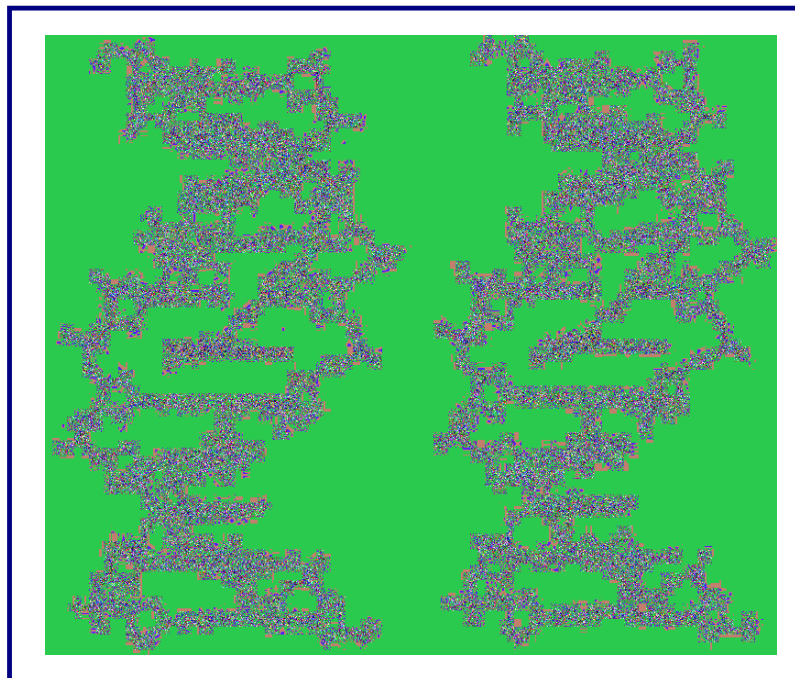


Figura 53: Visão estereográfica do complexo de menor energia formado entre o derivado de acridina com $X=C(NH)NH_2$ e a dupla fita de DNA utilizada. Todos os átomos de hidrogênio foram suprimidos para clarificar a figura. A molécula de combilexina está representada em negro e os átomos de fósforo da cadeia principal do DNA estão destacados na figura.

Fonte: McCONNAUGHIE e JENKINS, 1995

Estudos de modelagem molecular com poucas restrições intermoleculares (ligante-DNA) foram usados para investigar a geometria do par de bases formado entre a diaminopurina de DTAc e o anel do resíduo T_{17} . O complexo energeticamente mais favorável tem a 2,6-diaminopurina de DTAc emparelhada com o anel do resíduo T_{17} para a conformação de DNA proposta por Hoogsteen e os valores de energia de ligação calculados para o complexo DTAc-DNA são: -511,0 kcal/mol e -493,9 kcal/mol para os modelos de DNA de Hoogsteen e Watson-Crick, respectivamente. Os cálculos de modelagem molecular foram feitos com os programas JUMNA versão 10 (LAVERY *et al.* 1995) e Insight II (95.0 da Biosym/MSI 9685 Strandon Road-San Diego, versão 95.0).

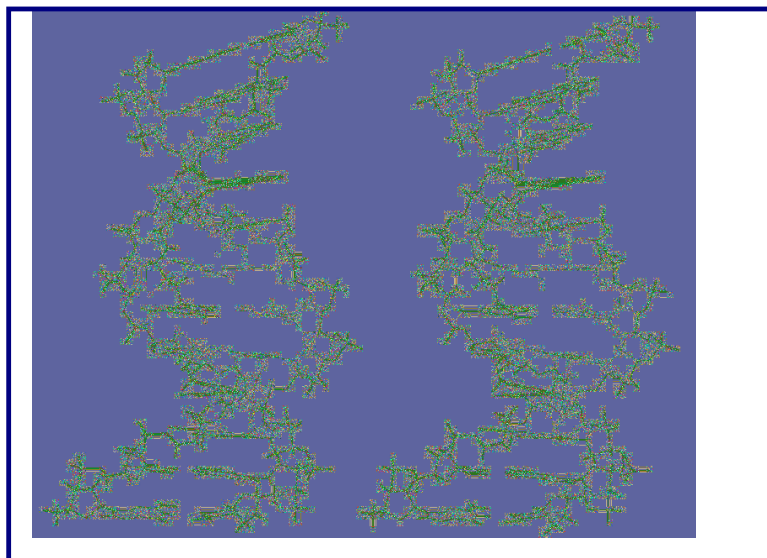


Figura 54: Visão estereográfica do modelo para o complexo 1/1 DTAc-DNA com a conformação de Hoogsteen para o DNA. A molécula de DTAc está representada em negrito.

Fonte: THOMAS, MICHON e LHOMME, 1999

Uma investigação com técnicas espectroscópicas, NMR e modelagem molecular foi realizada por BOSTOCK-SMITH *et al.* (1999) para desvendar o reconhecimento molecular entre um novo sal de acridinium pentacíclico e sequências de DNA. O cloreto de 1H-2,3-di-hidroindolizino[7,6,5-kl]acridinium, uma acridina pentacíclica, relacionada estruturalmente à produtos naturais marinhos tetra e pentacíclicos, mostrou atividade apoptótica em tumores de mama e também mostrou diferenças significantes na potência biológica e perfil antitumoral quando comparado com outros agentes intercalantes baseados na estrutura da acridina.

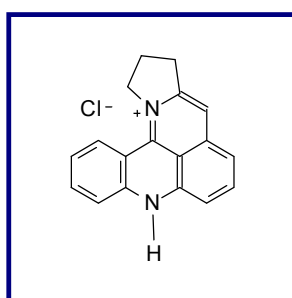


Figura 55: Cloreto de 1H-2,3-dihidroindolizino[7,6,5-kl]acridinium.

Os resultados deste estudo apontam para uma associação intercalativa entre o derivado acridínico (**Figura 56**) e o hexâmero de dupla hélice d(ACGCGT)₂, rico em sequências G-C. Os programas de modelagem molecular utilizados neste caso foram o AMBER 4.1 (PEARLMAN *et al.* 1995) utilizando o campo de força AMBER 95 para executar todas as simulações de dinâmica molecular (MD), INSIGHT II

Erika Souza Vieira

(Biosym/MSI, San Diego, CA) para a modelagem do derivado acridínico, e o programa MOPAC (STEWART, J.P.P., 1989; Mopac 6.0 (QCPE), Indiana University, Bloomington, IN) para a determinação das cargas parciais atômicas utilizadas nas simulações computacionais. A estrutura média para o complexo 2:1 do derivado acridínico com d(ACGCGT)₂, obtida após a realização do procedimento de dinâmica molecular (MD). Os autores concluem que os resultados de simulação indicam que o derivado acridínico induz apenas uma desestabilização transitória na molécula de DNA, que é suficientemente grande para ser sentida pelos mecanismos de reconhecimento de dano das células vivas.

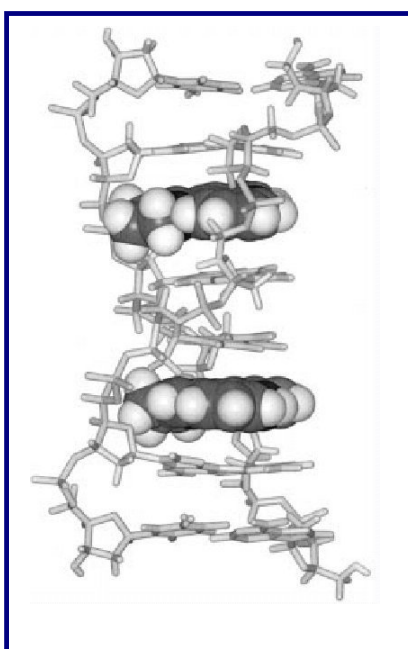


Figura 56: Estrutura do complexo 2:1 do derivado acridínico com d(ACGCGT)₂.
Fonte: BOSTOCK-SMITH *et al.*, 1999

HASEGAWA e colaboradores (1999) realizaram estudos de QSAR 3-D em inseticidas neonicotinóides (derivados de imidazolidinas) através de dois ângulos de torção denominados α e β (**Figura 57**) usando o método Bro's 3-way PLS para a definição do melhor confômero, auxiliando assim, na explicação da atividade inseticida destes compostos.

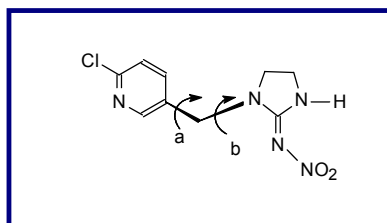
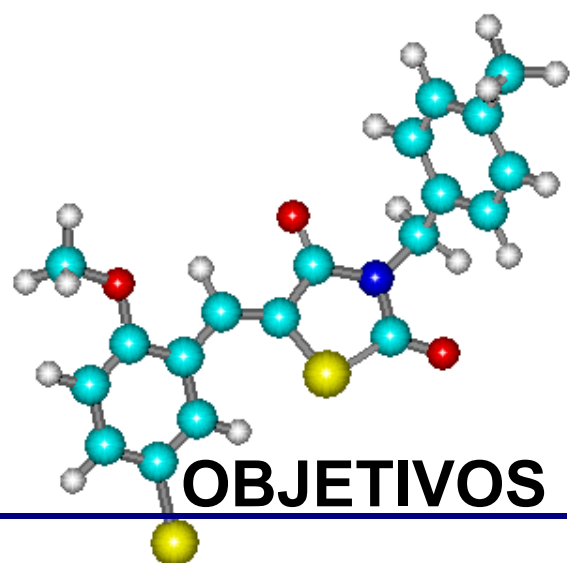


Figura 57: Ângulo de torção de um derivado imidazolidínico

Antagonistas octopaminérgicos foram estudados frente a 43 agonistas usando estudos tridimensionais com o objetivo de verificar a inibição de um ferormônio sexual produzido pela *Helicoverpa armigera*. O núcleo básico destes compostos é um anel imidazolidínico, substituídos nas posições 2 e 6. Utilizou-se na pesquisa conformacional o campo de força CHARMM e encontrou-se uma energia estimada em 20Kcal/mol para a conformação mais estável (HIRASHIMA *et al.*, 2002).

HIRASHIMA e colaboradores (1997) realizaram estudos de QSAR em derivados tiazolidínicos agonistas do Sistema Nervoso Central frente a *Periplaneta americana* L. Neste estudo utilizaram-se parâmetros físico-químicos e de regressão. Observou-se que substituintes como o flúor, iodo ou grupamentos CH₃ e NO₂ diminuem a atividade deste núcleo central, enquanto cloro e bromo, potencializam a sua atividade.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

A diversidade de efeitos biológicos causados por moléculas contendo os núcleos imidazolidínico e tiazolidínico, aliado ao núcleo acridínico, o qual já tem diversas atividades biológicas identificadas, assim como o seu alvo biológico, norteia os químicos medicinais, não apenas a sintetizar novos análogos estruturais potencialmente bioativos e avaliar a atividade biológica, mas também a buscar maiores esclarecimentos sobre a estrutura tridimensional pertinente a essas classes de substâncias.

3.1. Geral

Contribuir na introdução de novos agentes terapêuticos, mediante a síntese e estudo tridimensional de novos derivados e acridino-imidazolidínicos e benzilideno-tiazolidínicos.

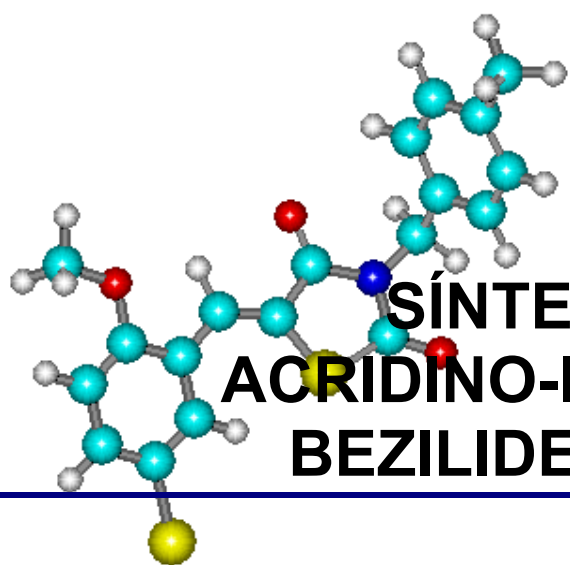
3.2. Específicos

Síntese de novos derivados acridino-imidazolidínicos e benzilideno-tiazolidínicos das séries 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona e 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas;

Caracterização estrutural dos compostos sintetizados utilizando métodos espectroscópicos convencionais: infravermelho (I.V), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) e espectrometria de massas (MS);

Realização de estudos para a determinação da atividade hipoglicemiante do derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona;

Modelagem molecular através de pesquisa conformacional dos compostos sintetizados.



**SÍNTESE DOS DERIVADOS
ACRIDINO-IMIDAZOLIDÍNICOS E
BEZILIDENO-TIAZOLIDÍNICOS**

4. SÍNTESE DE DERIVADOS ACRIDINO-IMIDAZOLIDÍNICOS E BENZILIDENO-TIAZOLIDÍNICOS

4.1. Material

Para a síntese e a comprovação estrutural dos novos derivados acridino-imidazolidínicos das séries 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-onas e 3-(4-metil-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona utilizaram-se reagentes específicos, solventes, placas cromatográficas e equipamentos.

4.1.1. Equipamentos

4.1.1.1. Espectroscopia

Os espectros dos compostos estudados foram realizados nos seguintes aparelhos:

Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho foram obtidos espectrofotômetro FTIR Bruker Modelo IFS 66, em pastilhas de KBr.

Espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio (RMN ^1H)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram efetuados em espectrofotômetro Varian Modelo Plus 300 MHz.

Espectrometria de Massa

Os espectros de massas foram registrados sobre impacto eletrônico a 70 eV em espectrômetro R1010C Delsi-Nermag, acoplado a CPG HP 5890.

4.1.1.2. Ponto de fusão

Determinaram-se os pontos de fusão em aparelho Quimis Modelo 340.27.

4.1.2. Cromatografia

Para a cromatografia em camada delgada utilizaram-se placas MERCK Kieselgel 60 F₂₅₄, de 0,25mm de espessura, reveladas em luz ultravioleta (254 ou 320nm). As cromatografias “flash” (sob pressão) foram realizadas em sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh).

4.2. Reagentes e Solventes

Para a obtenção dos derivados da acridina-imidazolidinas utilizaram-se os seguintes reagentes e solventes:

2-Tio-imidazolidin-4-ona

Acetato de etila

Acetona

Ácido acético glacial

Ácido sulfúrico

Benzeno

Brometo de 4-nitro-benzil

Carbonato de potássio

Cianoacetato de etila

Cloreto de 4-metil-benzil

Cloreto de metileno

Cloreto de zinco

Clorofórmio

Cromato de cloropiridínio (PCC)

Difenilamina

Etanol

Éter dietílico

Argônio

Hidróxido de amônio

Hidróxido de potássio

Metanol

Piperidina

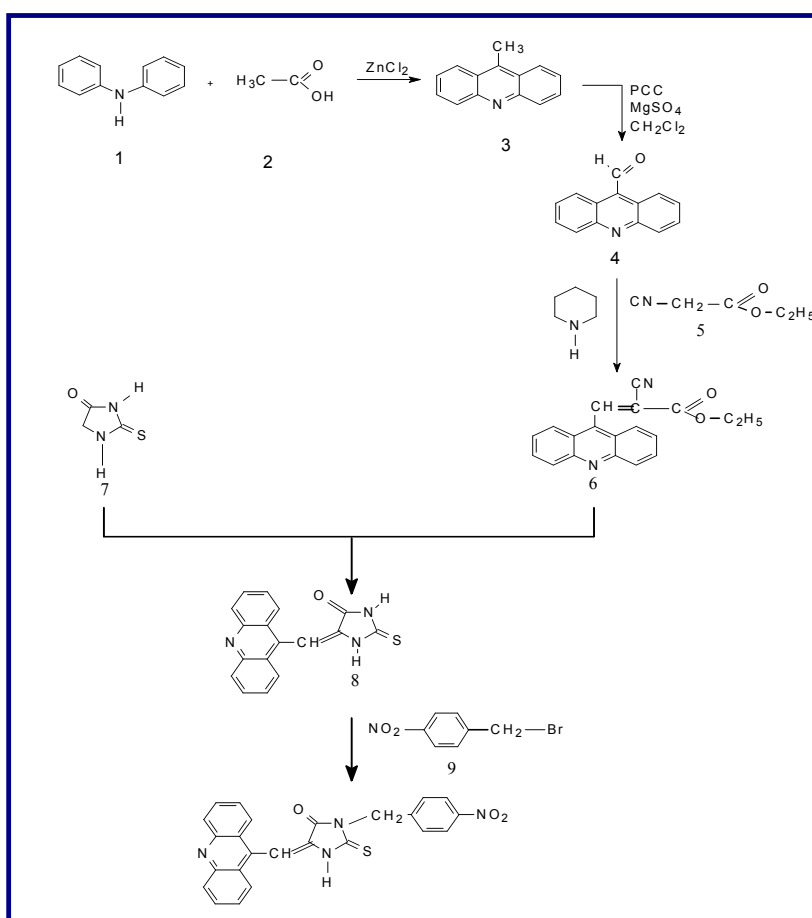
Sulfato de magnésio

Os reagentes utilizados foram da ALDRICH/SIGMA (para síntese), e os solventes MERCK, VETEC ou QUIMIS (para análise).

4.3. Metodologia

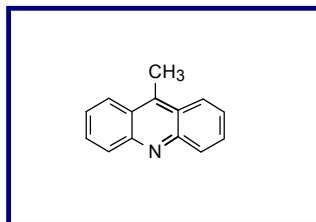
4.3.1. Síntese do Derivado Acridino-imidazolidínico

O **Esquema 26** apresenta o diagrama de síntese para a obtenção do novo derivado 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona.



Esquema 26: Diagrama de síntese do derivado acridino-imidazolidínico

4.3.1.1. Obtenção da 9-metil-acridina



Em um balão de 1000 mL colocou-se a difenilamina **1** seguido do ácido acético glacial **2** e do cloreto de zinco anidro. A mistura reacional foi aquecida a uma temperatura de aproximadamente 230°C durante 8 horas. Em seguida a reação é tratada com uma solução de ácido sulfúrico (H₂SO₄) a 10% recém-preparada. Após completa dissolução da massa reacional adiciona-se o hidróxido de amônio (NH₄OH) até pH 8-9. A extração é feita com benzeno, onde 9-metil-acridina **3** passa para a fase orgânica.

C₁₄H₁₁N

M = 193

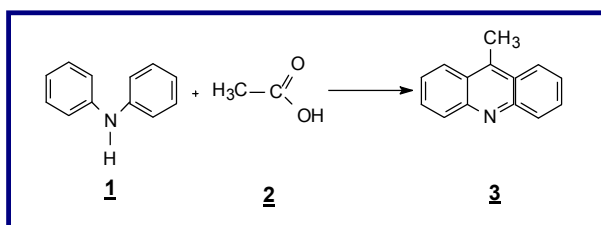
Rdt.: 60%

Ponto de Fusão: 119°C

Ponto de Fusão: 118-118,5°C (TSUGE *et al.*, 1963)

Rf:0,59, n-hexano/AcOEt 7:3

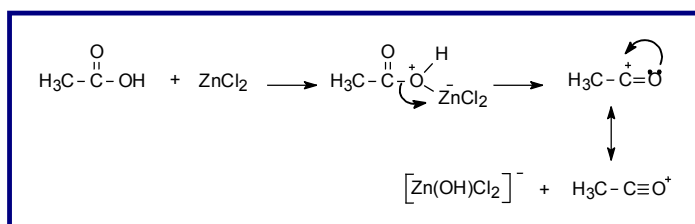
Segundo o método de BERNTHSEN (1884) *apud* TSUGE e colaboradores (1963) a reação da difenilamina **1** com o ácido acético glacial **2** leva à formação da 9-metil-acridina **3** (**Esquema 27**).



Esquema 27: Diagrama reacional de obtenção da 9-metil-acrdina **3**

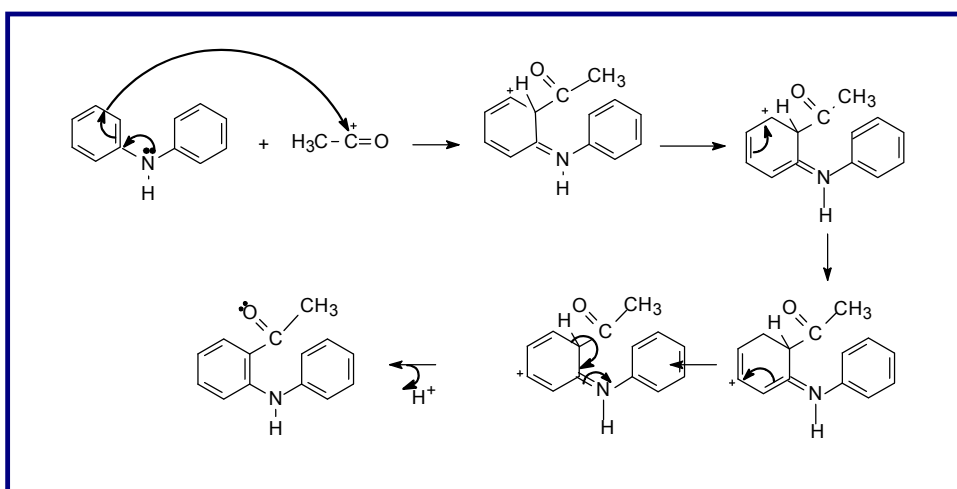
Inicialmente, o ácido acético glacial, em presença do cloreto de zinco, conduziu à formação de um intermediário, o íon acílico (**Esquema 28**), o qual levou à acilação de Friedel Crafts da difenilamina (**Esquema 29**). O composto acilado sofreu ciclização por adição do ácido sulfúrico, eliminando água (**Esquema 30**).

⇒ Formação do íon acílico:



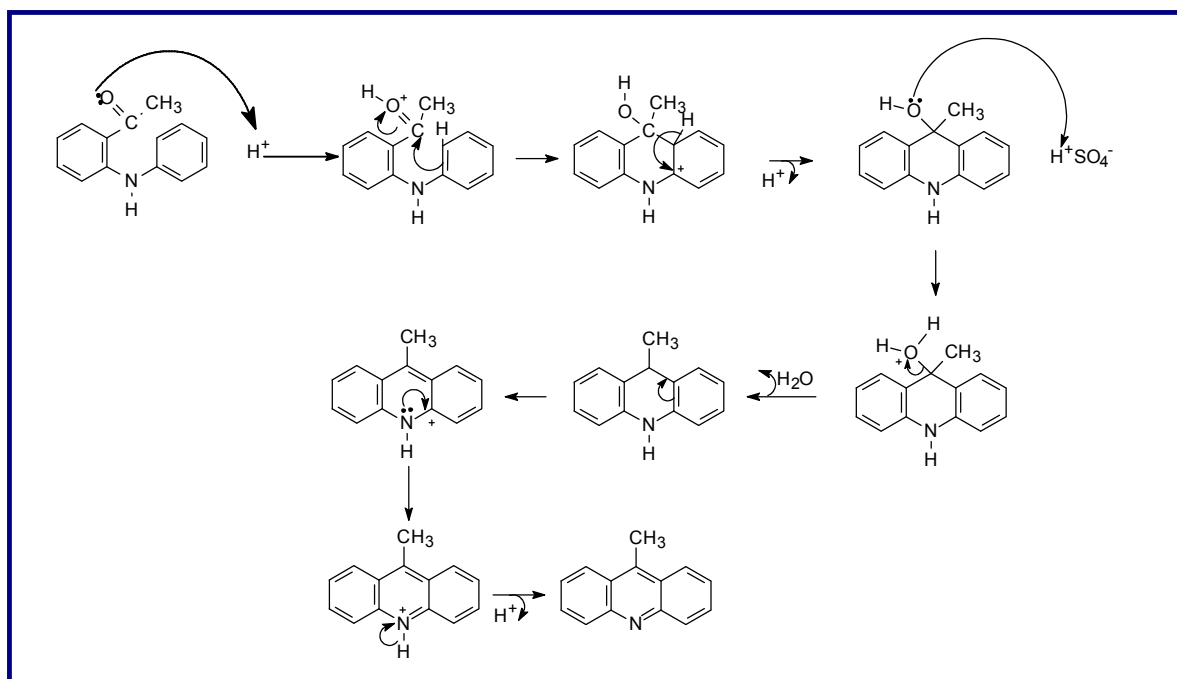
Esquema 28: Mecanismo reacional da formação do íon acílico

⇒ Acilação da difenilamina:



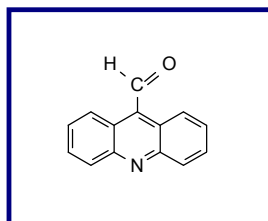
Esquema 29: Mecanismo reacional da acilação da difenilamina

⇒ Ciclização por adição de ácido sulfúrico:



Esquema 30: Mecanismo reacional de ciclização por adição de ácido sulfúrico

4.3.1.2. Obtenção da acridina-9-carboxaldeído



Em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL colocou-se o cromato de cloropiridínio (PCC), o sulfato de magnésio (MgSO_4), o cloreto de metileno e a 9-metil-acridina **3**. A mistura reacional é mantida sob agitação, sem aquecimento, durante 96 horas. A 9-acridina-carboxaldeído **4** é separada do meio reacional através da extração com éter dietílico.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}$ $M = 207$

Rdt.: 55%

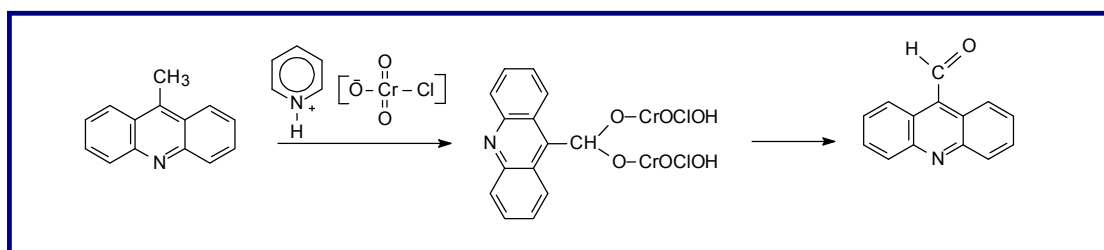
Rdt.: 62% (MOSHER e NATALE, 1995)

Ponto de Fusão: 145°C

Ponto de Fusão: 147°C (TSUGE *et al.*, 1963)

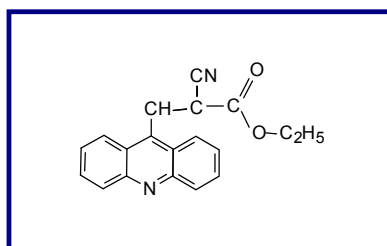
Rf: 0,35, n-hexano/AcOEt 6:4

O diagrama reacional é mostrado no **Esquema 31**:



Esquema 31: Diagrama reacional de oxidação da 9-metil-acridina em acridina-9-carboxaldeído

4.3.1.3. Obtenção do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila



Em um balão de 500 mL introduziu-se a 9-acridina-carboxaldeído **4**, o cianoacetato de etila **5**, o benzeno e a piperidina, usada como catalisador. A reação foi aquecida a uma temperatura de 120°C até que se observou um volume constante de água que se formou durante a reação. A purificação foi feita através de coluna cromatográfica Flash, em sílica gel 60.

C₁₉H₁₄N₂O₂

M = 302

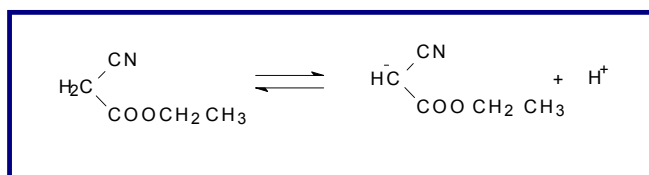
Rdt.: 49%

Ponto de Fusão: 170-171°C (SILVA, 2001)

Rf: 0,44; *n*-hexano/AcOEt 7:3

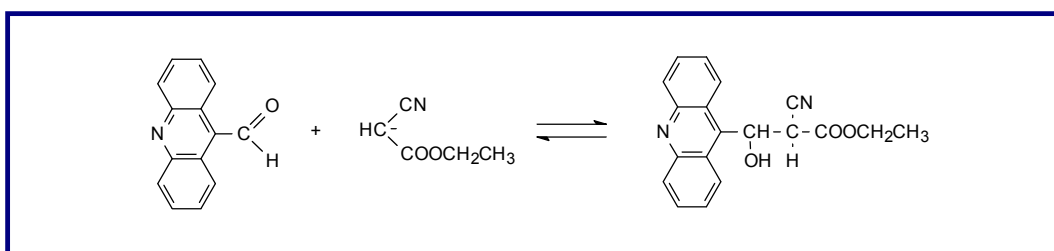
O mecanismo reacional, descrito por COPE e colaboradores (1941), se desenvolve em três etapas (**Esquemas 32-34**):

⇒ Ionização do cianoacetato de etila:



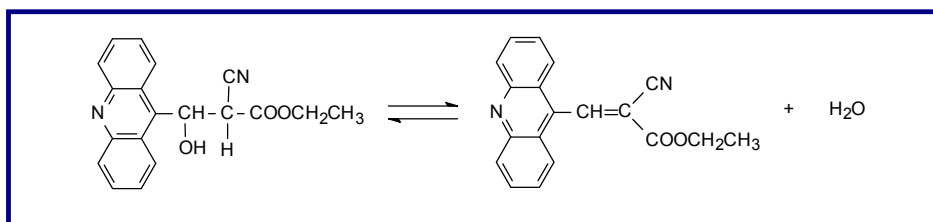
Esquema 32: Mecanismo reacional de ionização do cianoacetato de etila

⇒ Condensação com a acridina 9-carboxaldeído:



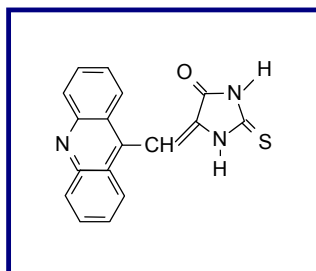
Esquema 33: Mecanismo reacional de condensação do cianoacetato de etila ionizado com a acridina-9-carboxaldeído

⇒ Desidratação do éster



Esquema 34: Desidratação do éster 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila

4.3.1.4. Obtenção da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



Em um balão de 50mL adicionou-se 2-tioxo-imidazolidin-4-ona **7**, 2-ciano-acridin-9-il-acrilato de etila **6**, a piridina e o etanol absoluto. A reação foi aquecida a uma temperatura de 40°C, durante 2 horas.

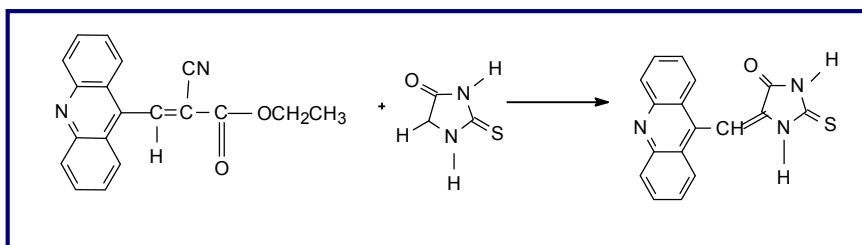
$C_{17}H_{11}N_3O_5$ **M = 305**

Rendimento: 58,27%

Ponto de fusão: 300°C com decomposição

Rf: 0,46; Benzeno/AcOEt

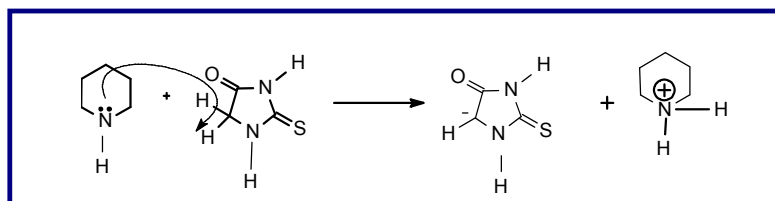
O diagrama reacional é mostrado no **Esquema 35**:



Esquema 35: Diagrama reacional da formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-imidazolidin-4-ona

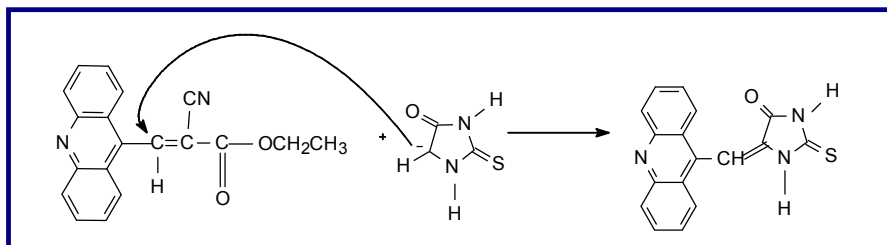
O mecanismo reacional ocorre em duas etapas (**Esquemas 36-37**):

⇒ Formação de um carbânion na posição 5 do núcleo imidazolidínico



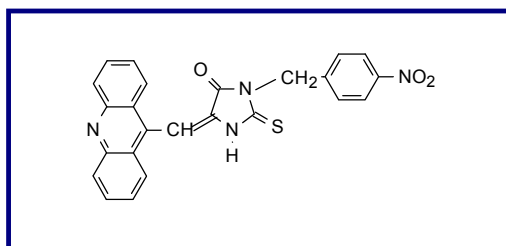
Esquema 36: Formação do carbânion na 2-tioxo-imidazolidin-4-ona

⇒ Ataque do carbono β do 2-ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, pelo carbânion conduzindo à formação de um composto intermediário, a 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona:



Esquema 37: Formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

4.3.1.5. Obtenção da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona



Transferiu-se para um balão de 50 mL a 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8**, o carbonato de potássio (K_2CO_3) e 1 mL de metanol seco (MeOH), sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida adicionou-se o brometo de 4-nitro benzil. A reação foi acompanhada por placa cromatográfica em camada delgada. O produto obtido foi purificado através de recristalização em dioxano.

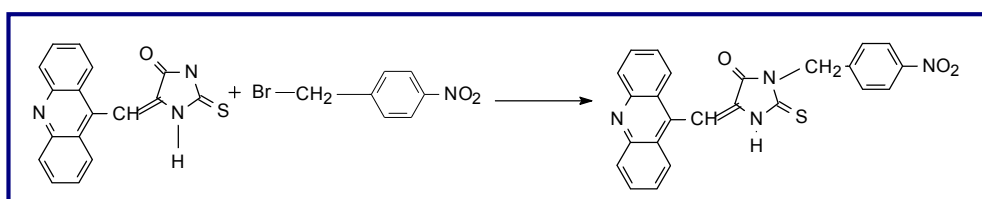
$C_{24}H_{16}N_4O_3S$ $M = 440$

Rendimento: 33%

Ponto de fusão: 370°C com decomposição

Rf: 0,59; Benzeno/AcOEt 7:3

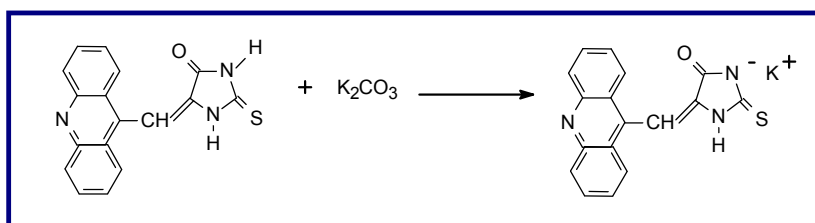
O diagrama reacional é mostrado no **Esquema 38**:



Esquema 38: Formação da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

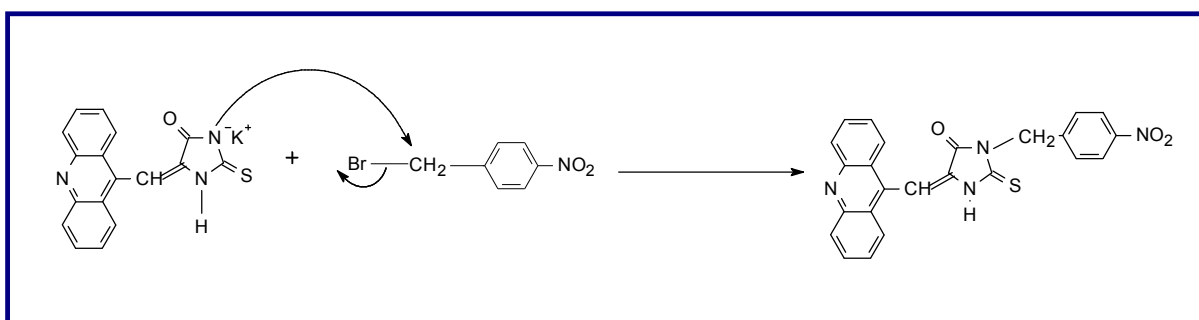
Erika Souza Vieira

A 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **8** foi alquilada segundo o método descrito por SHVAIKA e colaboradores (1983). Esta reação se processa em meio básico, utilizando o carbonato de potássio (K_2CO_3), em presença de metanol (MeOH). Há ionização do composto **8** através do carbonato de potássio (K_2CO_3) (**Esquema 39**):



Esquema 39: Alquilação da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

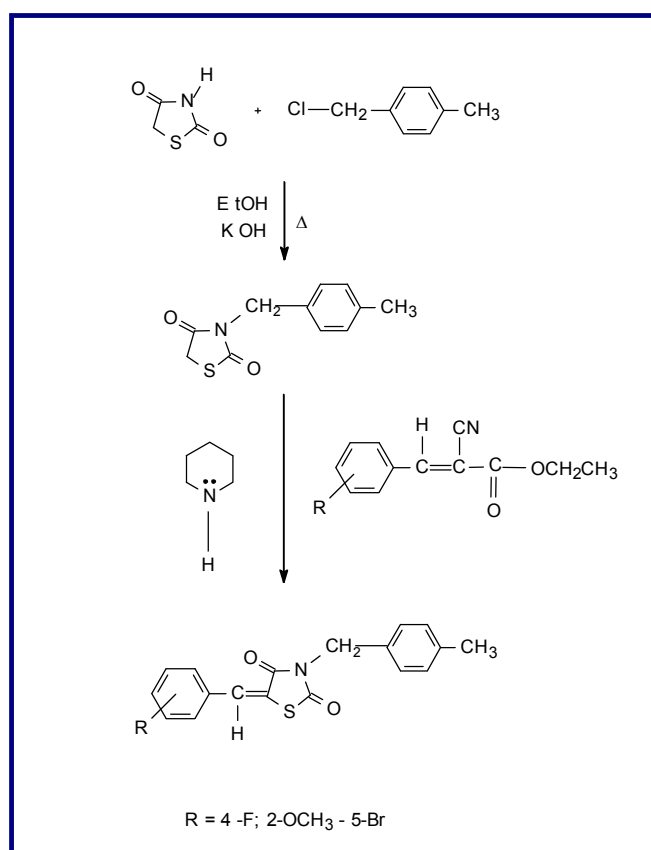
O carbono benzílico, na posição 3 do anel imidazolidínico sofre ataque nucleofílico do sal formado (**Esquema 40**):



Esquema 40: Ionização 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e formação do composto da série 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

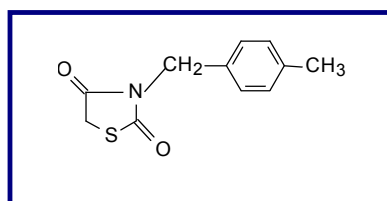
4.3.2. Síntese de Derivados Benzilideno-tiazolidínicos

O **Esquema 41** mostra resumidamente a rota sintética para a obtenção dos novos derivados tiazolidínicos da série 3-(4-metil-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona.



Esquema 41: Diagrama de síntese para a obtenção dos novos derivados tiazolidínicos

4.3.2.1. Obtenção da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona



O hidróxido de potássio (1,9 g - 0,0476 mols) foi dissolvido em 10 mL de uma solução EtOH/H₂O 6:4. Esta solução foi adicionada, gota a gota, a uma suspensão de tiazolidina-2,4-diona (5,5712 g - 0,0476 mols) em 10 mL de uma solução EtOH/H₂O 6:4. Dez minutos após, 6,6878g de cloreto de 4-metil-benzil foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura de 80°C, durante 15 horas. Ao meio reacional adicionou-se gelo picado, ocorrendo a separação de uma massa cristalina. A 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona foi purificada por cristalizações sucessivas em etanol absoluto.



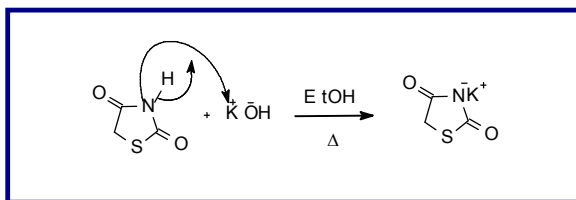
Rendimento: 25%

Ponto de fusão: 72°C

Rf: 0,68; CH₂Cl₂

O mecanismo reacional de síntese dos derivados N-alkilados ocorre em duas etapas. Inicialmente, o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da posição 3 do núcleo tiazolidínico, o qual se apresenta suficientemente ácido para ser suprimido por ação do hidróxido de potássio, conduz à formação de um sal potássico (**Esquema 42**) (FINKBEINER, 1965).

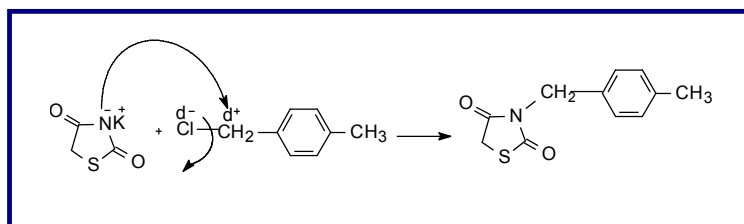
⇒ Formação do sal potássico:



Esquema 42: Formação do sal potássico do núcleo tiazolidínico

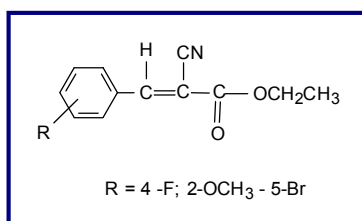
Na segunda etapa, o sal obtido reage com um agente nucleofílico, o cloreto de benzila substituído, para formar a 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**Esquema 43**) (FINKBEINER, 1965).

⇒ Reação do sal potássico do núcleo tiazolidínico com o cloreto de benzila:

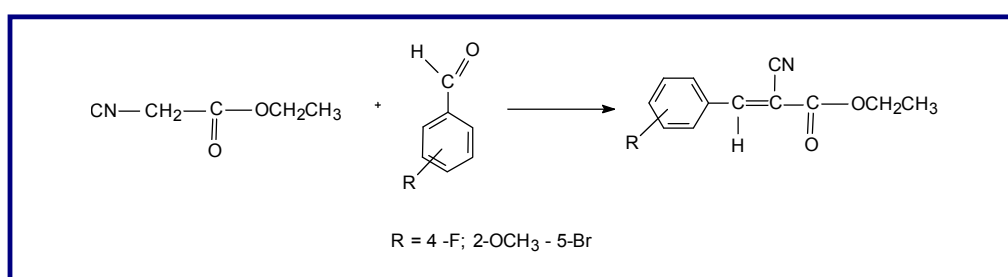


Esquema 43: Formação da 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

4.3.2.2. Obtenção dos Ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila



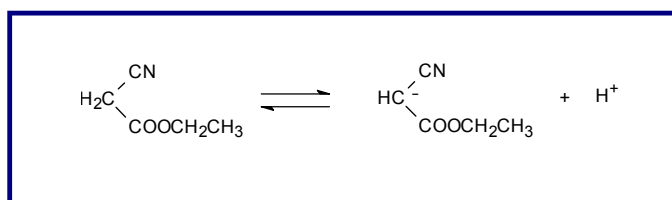
Em um balão de fundo redondo introduziu-se o benzaldeído substituído, o cianoacetato de etila, a piperidina, usada como catalisador e o benzeno seco como solvente. Este balão foi conectado a um tubo de Dean-Starck contendo previamente 10 mL de benzeno seco. A reação foi aquecida lentamente até a estabilização da temperatura em torno de 110°C e, mantida nestas condições até que se observou um volume constante eliminado neste processo. Os precipitados obtidos foram concentrados e purificados por recristalizações seguidas de lavagens com solventes adequados.



Esquema 44: Diagrama para a obtenção dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila

A reação de obtenção dos ésteres apresenta um caráter reversível, contudo a formação dos produtos é preferencial devido à eliminação de água na forma de uma mistura azeotrópica. O mecanismo reacional é explicado em três etapas (**Esquemas 45-47**), conforme descrito por COPE e colaboradores (1941). Primariamente ocorre a ionização do cianoacetato de etila, formando um carbono com carga negativa (**Esquema 45**).

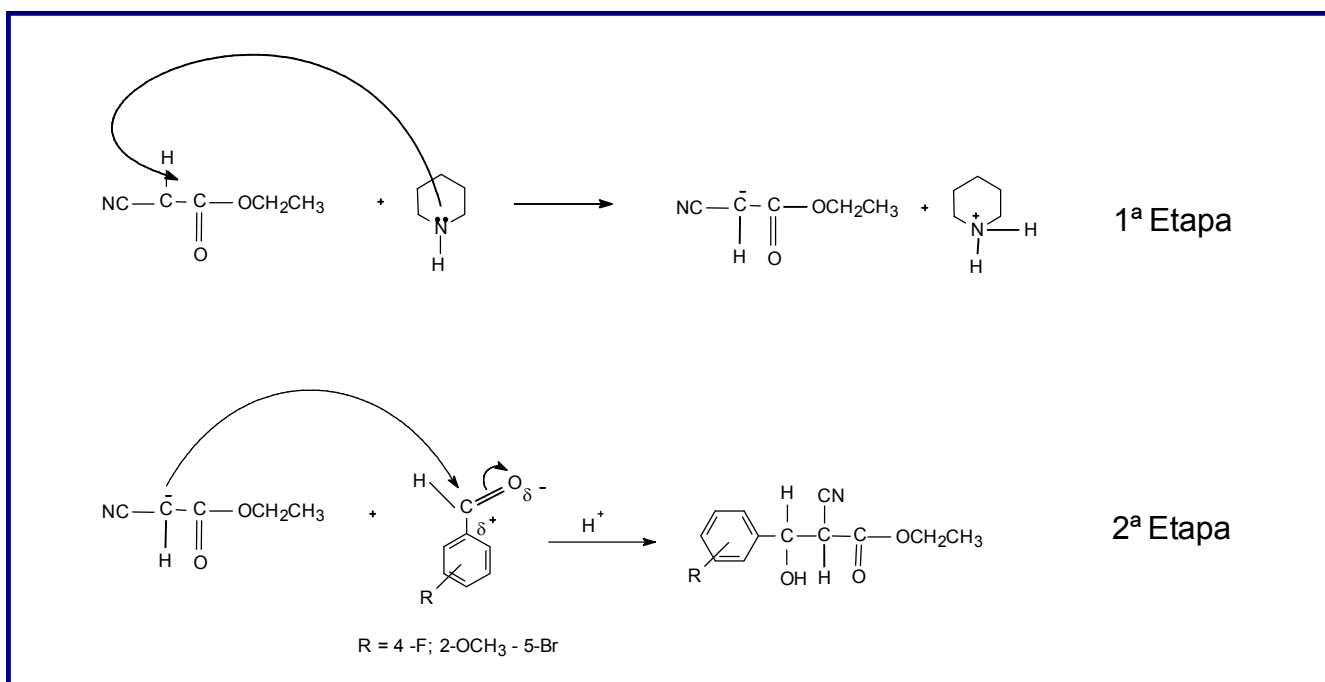
⇒ Ionização do cianoacetato de etila, formando um carbono com carga negativa:



Esquema 45: Ionização do cianoacetato de etila

Em seguida, ocorre a condensação do carbânion com o carbono da função aldeídica dos benzaldeídos substituídos e não-substituídos, resultando em um composto intermediário (**Esquema 46**).

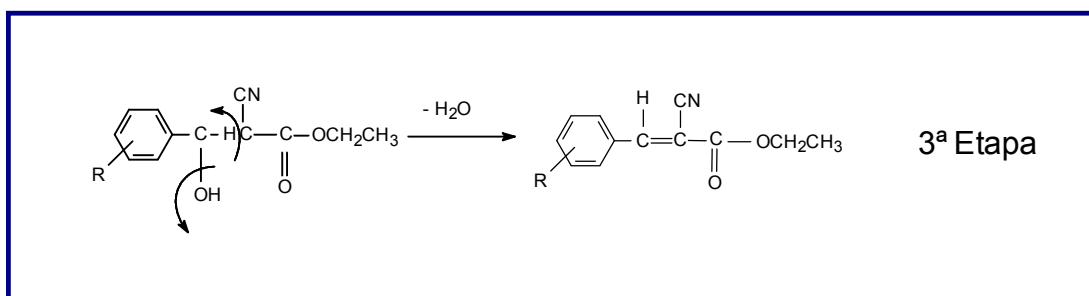
⇒ Condensação entre o cianoacetato e o benzaldeído substituído:



Esquema 46: Reação de condensação entre o cianoacetato e o benzaldeído

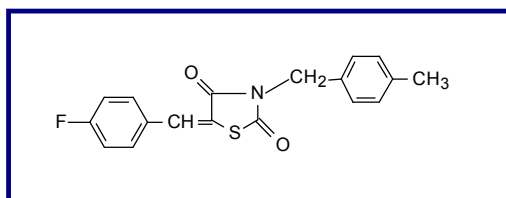
Devido à diferença de eletronegatividade entre o carbono e o oxigênio, ocorre o processo de desidratação do intermediário, obtendo-se assim, finalmente, os derivados do éster 2-ciano-fenil-acrilato de etila (**Esquema 47**).

⇒ Desidratação do éster:



Esquema 47: Formação do éster 2-ciano-fenil-acrilato de etila

4.3.2.3. Obtenção da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona



Em um balão adicionou-se a 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (0,300 g - 0,0014 mols), sendo esta dissolvida parcialmente em etanol seco juntamente com o éster 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila substituído na posição 3 por um átomo de flúor (0,297 g – 0,0014 mols), tendo piperidina como catalisador. Deixou-se em refluxo por 3 horas a uma temperatura de 80°C. O produto foi purificado por cristalizações sucessivas em etanol absoluto.

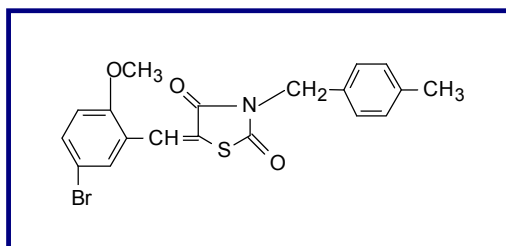
C₁₈H₁₄FNO₂S M = 327

Rendimento: 86,99%

Ponto de fusão: 124°C

Rf: 0,81 Benzeno/AcOEt 95:05

4.3.2.4. Obtenção da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona



A 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (0,300 g - 0,0014 mols), o éster 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila substituído na posição 2 por um grupamento métoxi e na posição 5 por um átomo de bromo (0,422 g - 0,0014 mols), piperidina como catalisador e álcool etílico como solvente. Deixou-se em refluxo por 4 horas a uma temperatura de 80°C. O produto foi purificado por cristalizações sucessivas em etanol absoluto.

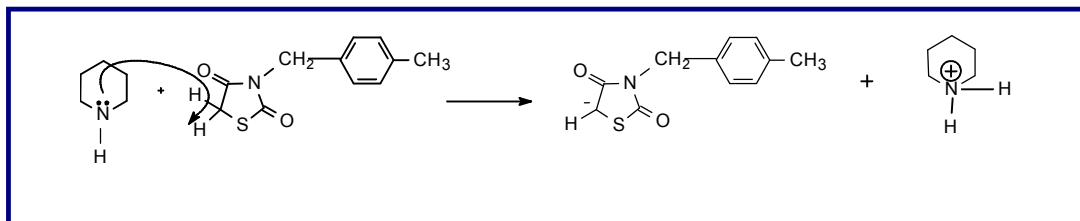
C₁₉H₁₆BrNO₃S M = 418.9

Rendimento: 62,02%

Ponto de fusão: 147°C

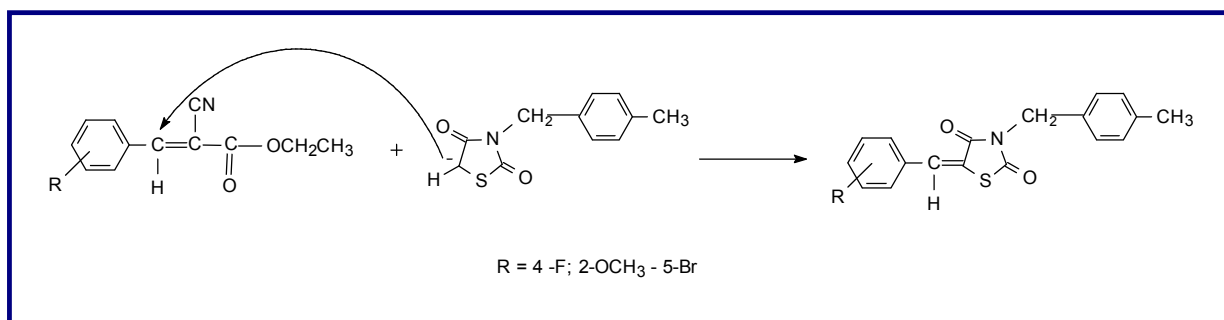
Rf: 0,78 n-hexano/AcOEt 7:3

O mecanismo reacional para estes dois produtos finais ocorre em duas etapas. A primeira consiste na formação do carbânion na posição 5 do derivado da série 3-(4-metil-benzil)-5-benzilideno-tiazolidina-2,4-diona (**Esquema 48**):



Esquema 48: Formação do carbânion na 3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Na segunda etapa ocorre o ataque do carbânion ao carbono β do fenil-2-ciano-acrilato de etila conduzindo aos derivados 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas (**Esquema 49**):



Esquema 49: Formação dos derivados benzilideno-tiazolidínicos

4.4. Resultados e Discussão

4.4.1. Derivado Acridino-imidazolidínico

4.4.1.1. Espectroscopia no Infravermelho

Através da espectroscopia no infravermelho (IV) verificaram-se as bandas de absorção características dos grupos funcionais presentes no derivado sintetizado:

⇒ 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Foram observadas, frequências de absorção referentes à deformação axial do C=S em 1483,9 cm⁻¹, as vibrações de deformação da (C=O) encontram-se em uma banda de absorção de 1726,5 cm⁻¹, há ainda uma deformação axial (-NH) em 3188,3

Erika Souza Vieira

cm^{-1} . A vibração da ligação dupla C=C foi observada em uma frequência de $1658,5 \text{ cm}^{-1}$.

O espectro IV do derivado 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona encontram-se na **Figura 58**.

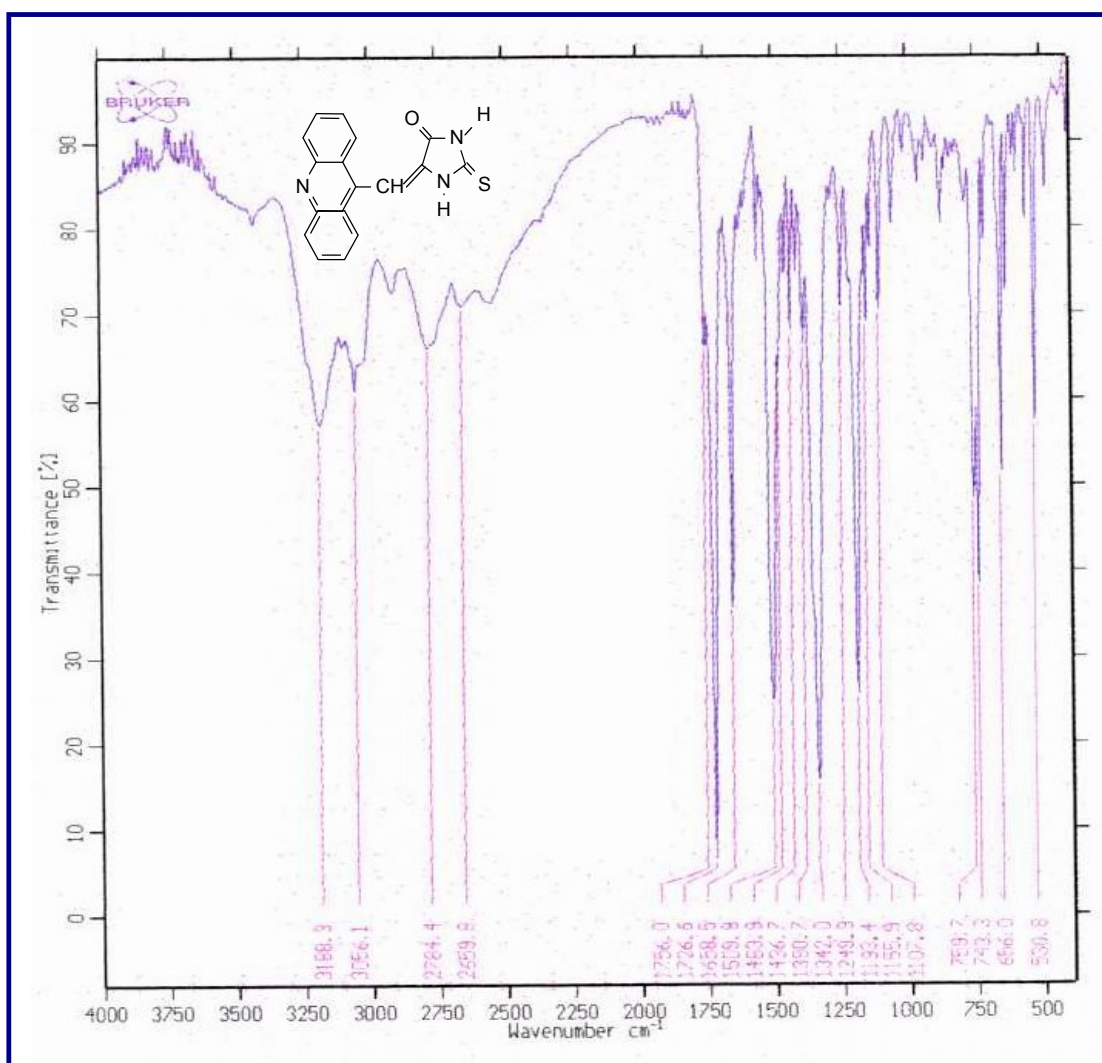


Figura 58: Espectro de infravermelho da 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

⇒ 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Evidenciaram-se absorções características de dupla ligação em 1604 cm^{-1} e deformação axial de 1684 cm^{-1} do grupamento C=O. Também foi observada uma deformação angular em 1283 cm^{-1} da vibração C-H em alkenos.

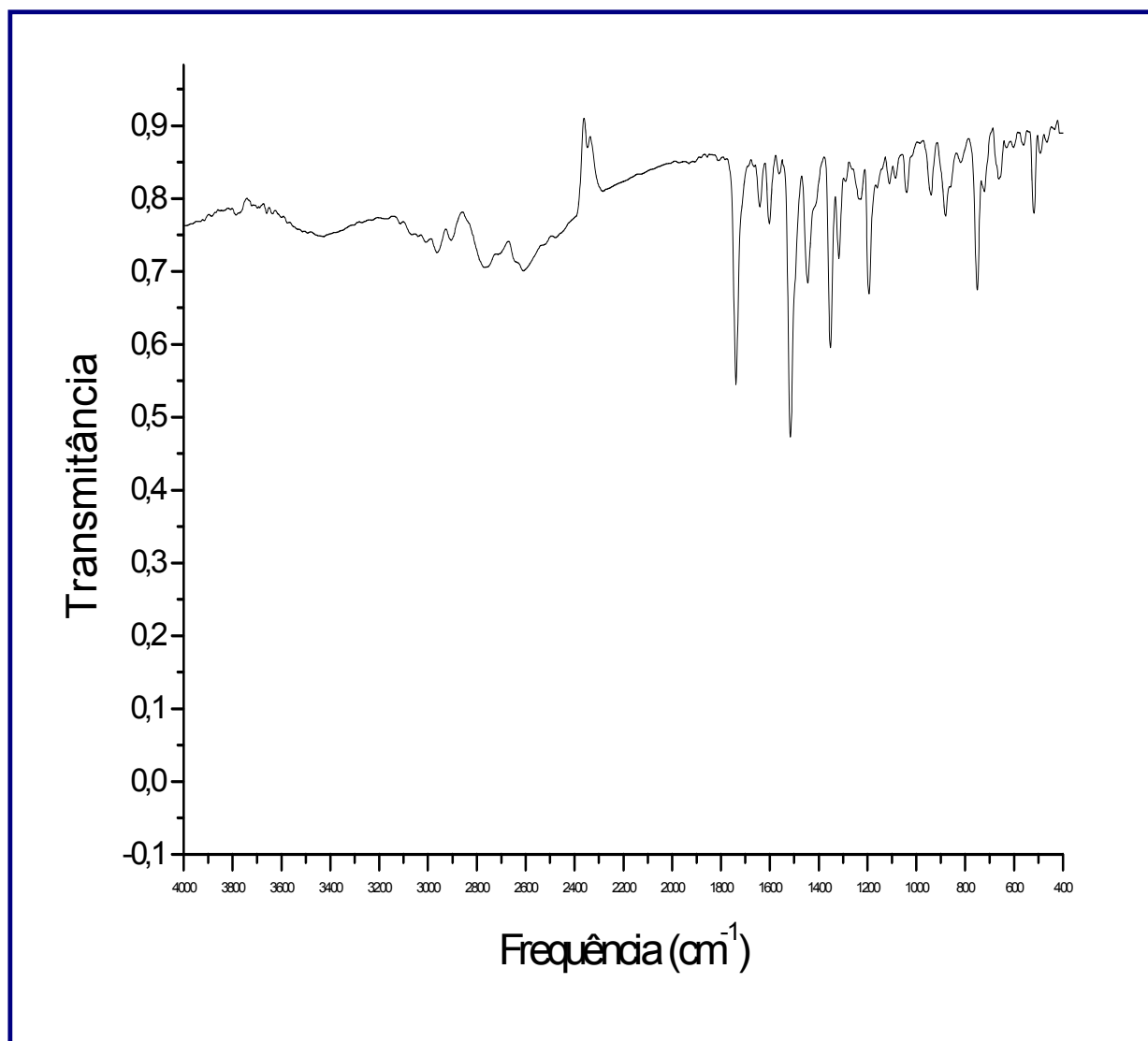


Figura 59: Espectro de infravermelho da 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

4.4.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

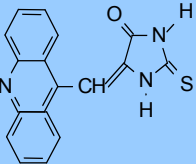
A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) permitiu verificar as absorções características dos hidrogênios presentes nas estruturas dos compostos 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz. Os espectros foram realizados em DMSO-d₆. As multiplicidades dos sinais são indicadas pelas seguintes abreviações: singlete (s), dublete (d) e multiplete (m).

⇒ 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Os deslocamentos químicos (δ) dos grupos NCH_2 -, CH - e dos hidrogênios aromáticos do composto acima citado encontram-se na **Tabela 2**. O espectro do composto 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona encontra-se na **Figura 60**.

Tabela 2: Deslocamentos químicos (δ) em ppm para o composto 5-(acridin-9-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Composto	-NH (s)	-CH= (s)	Prótons Benzilidênicos
	11,65	7,26	8,08 (2H, d) J=6,69 Hz 7,67-7,62 (2H, m) J=7,80 Hz 7,88-7,85 (2H, m) J=7,2 Hz 8,20 (2H, d) J=8,69 Hz

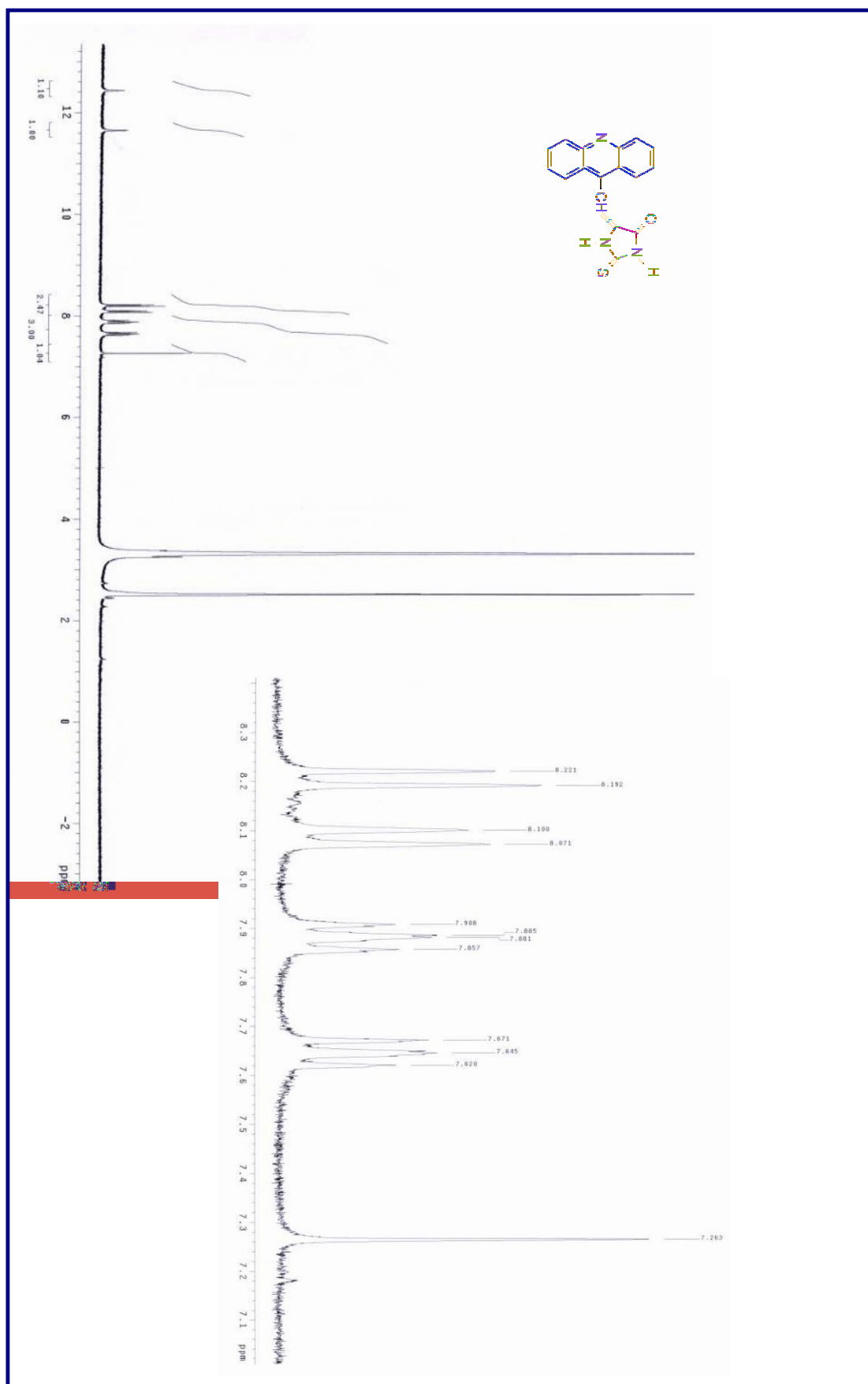


Figura 10. O espectro do ressonância nuclear do hidrogênio do 22 obtido em DMSO-d₆ a 400 MHz.

⇒ Composto 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Os resultados do espectro realizado no derivado 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona encontra-se na **Tabela 3**.

O espectro do derivado acima citado é mostrado na **Figura 61**.

Tabela 3: Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

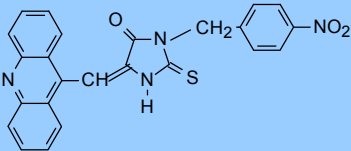
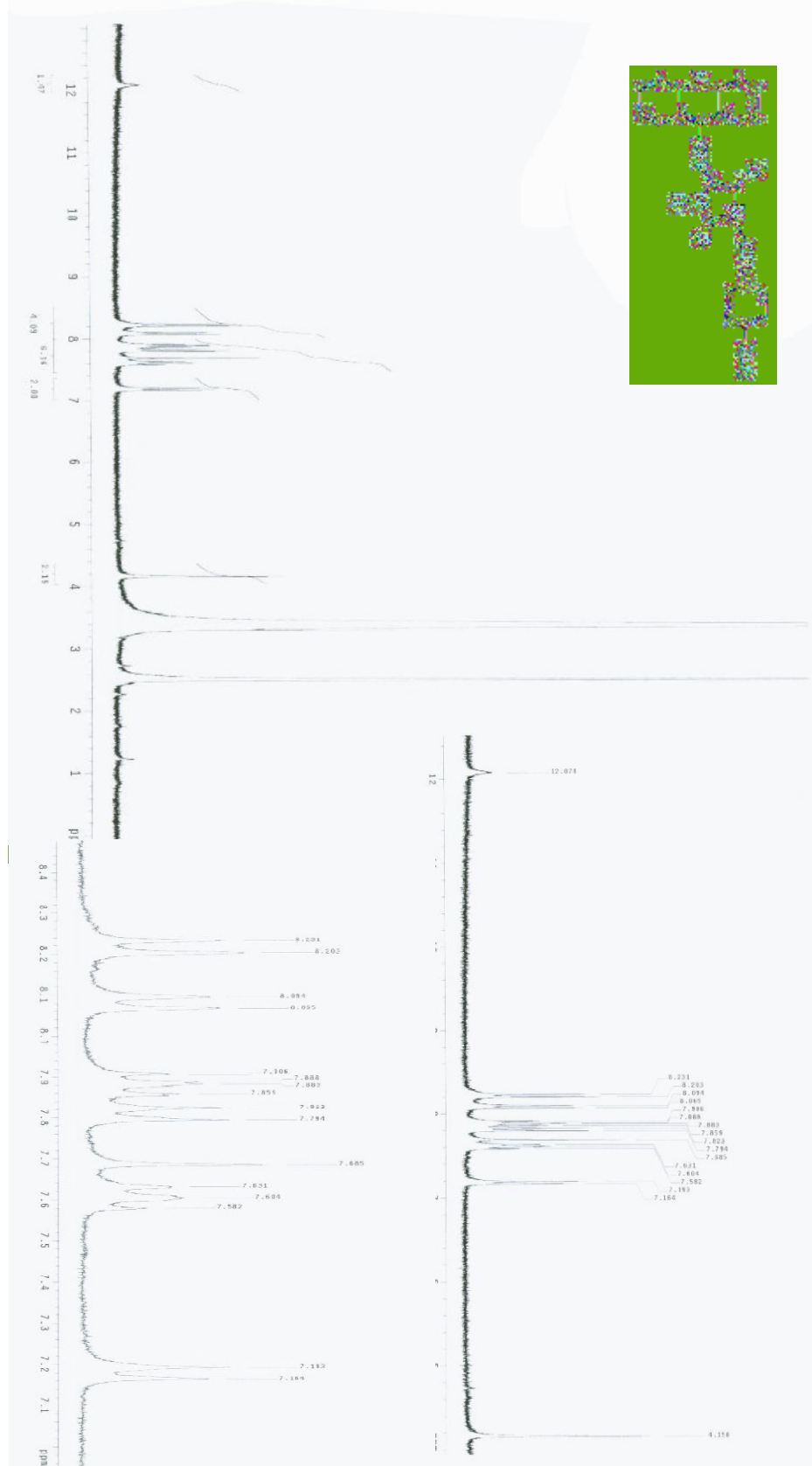
Compostos	-CH= (s)	Prótons Benzilícos	-NCH ₂ (s)	-NH (s)	Prótons Benzilidênicos
	7,68	7,17 (2H, d) J=8,7Hz 7,80 (2H, d) J=8,69Hz	4,15	12,07	8,07 (2H, d) J=8,7Hz 7,63-7,60 (2H, m) J=8,1Hz 7,88-7,85 (2H, m) J=8,9Hz 8,21 (2H, d) J=8,9Hz

Figura 3.1: Resonância nuclear de hidrogênio de 5-(acridin-2-il-oxetileno)-3-(4-metilbenzil)-2-tiazolimidazolidin-4-ona



4.4.2. Derivados Benzilideno-tiazolidínicos

4.4.2.1. Espectroscopia no Infravermelho

Através da espectroscopia no infravermelho (IV) verificaram-se as bandas de absorção características dos grupos funcionais presentes nos derivados sintetizados:

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

Observou-se as frequências de absorção referentes à deformação axial do C-F em 1291 cm^{-1} , as vibrações de deformação da (C=O) em uma banda de absorção de 1736 cm^{-1} e deformação angular simétrica ($-\text{CH}_3$) em 1376 cm^{-1} . A vibração da ligação dupla C=C foi observada em uma frequência de 1613 cm^{-1} .

O espectro IV do derivado 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona encontram-se na **Figura 62**.

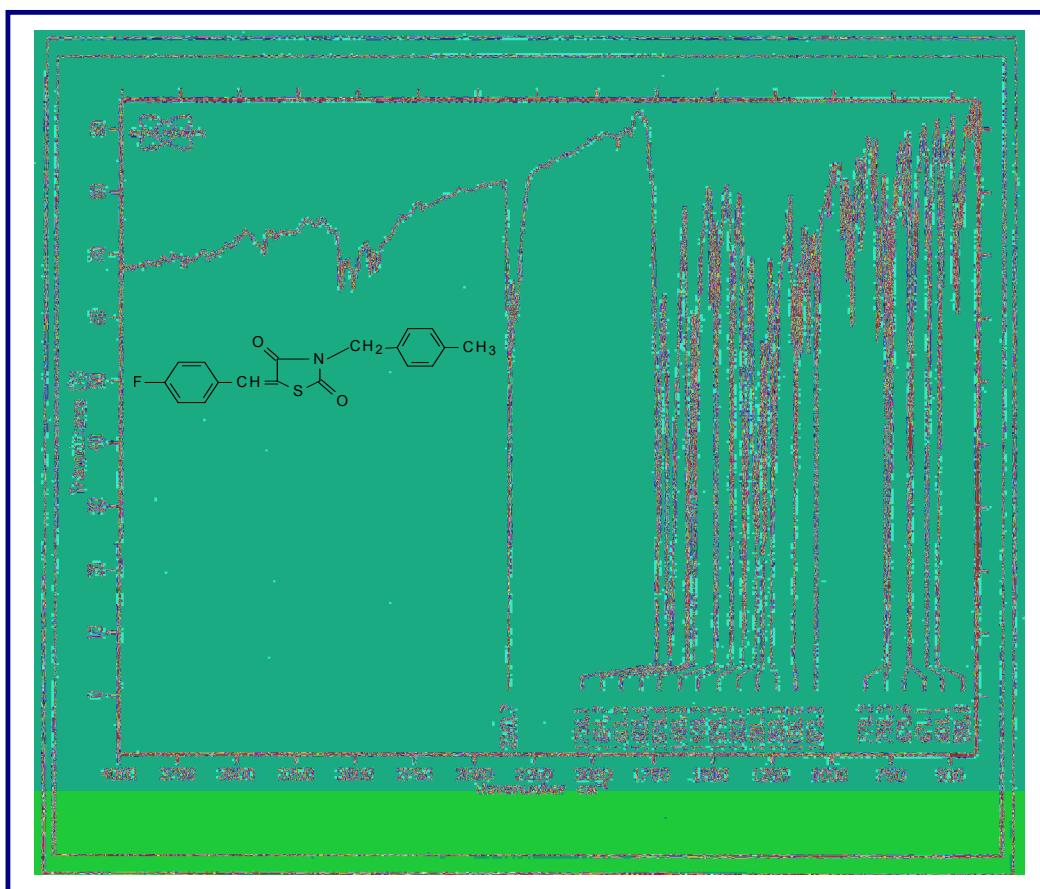


Figura 62: Espectro de infravermelho do 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona
⇒ 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Evidenciaram-se absorções características de dupla ligação de 1604 cm^{-1} e deformação axial de 1684 cm^{-1} do grupamento C=O. Também foi observada uma deformação angular em 1283 cm^{-1} da vibração C-N e uma deformação axial em 1733 cm^{-1} para o grupamento OCH_3 .

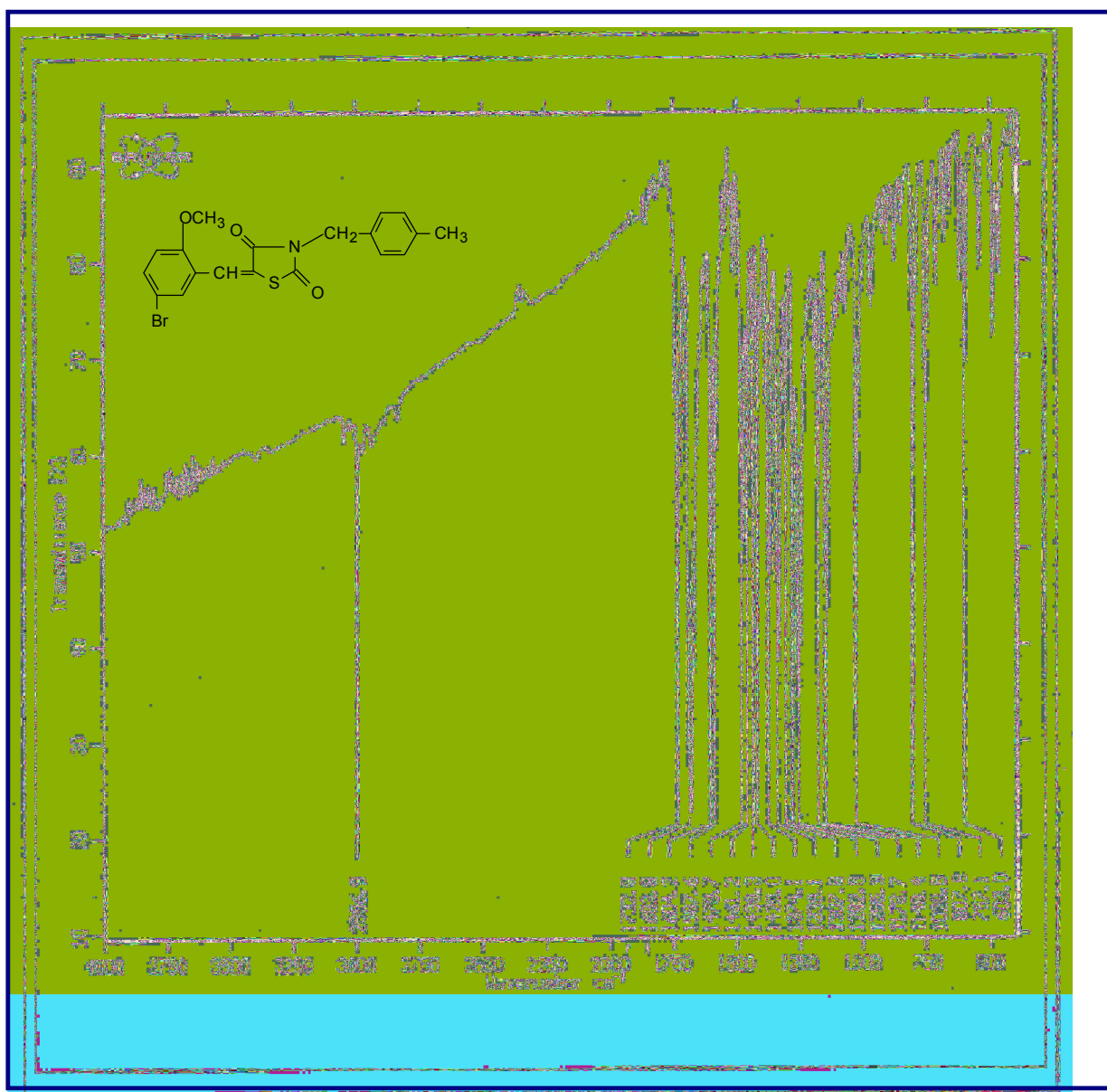


Figura 63: Espectro de infravermelho da 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

4.4.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

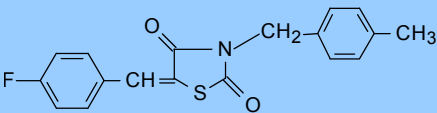
A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) permitiu verificar as absorções características dos hidrogênios presentes nas estruturas dos compostos 5-(4-flúor-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2-4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz. Os espectros foram realizados em DMSO-d₆. As multiplicidades dos sinais são indicadas pelas seguintes abreviações: singlete (s), dublete (d) e multiplete (m).

⇒ Composto 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Os deslocamentos químicos (δ) dos grupos NCH₂-, CH- e dos hidrogênios aromáticos do composto acima citado encontram-se na **Tabela 4**. O espectro do derivado encontra-se na **Figura 64**.

Tabela 4: Deslocamentos químicos (δ) em ppm para o derivado 5-(4-flúor-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2-4-diona

Composto	CH ₃ (s)	-NCH ₂ (s)	-CH= (s)	Prótons Benzílicos	Prótons Benzilidênicos
	2,27	4,8	7,96	7,15 (2H, d) J=8,1Hz 7,21 (2H, d) J=8,4Hz	7,33-7,38 (1H, m) 7,45-7,5 (2H, m) 7,56-7,64 (1H, m)

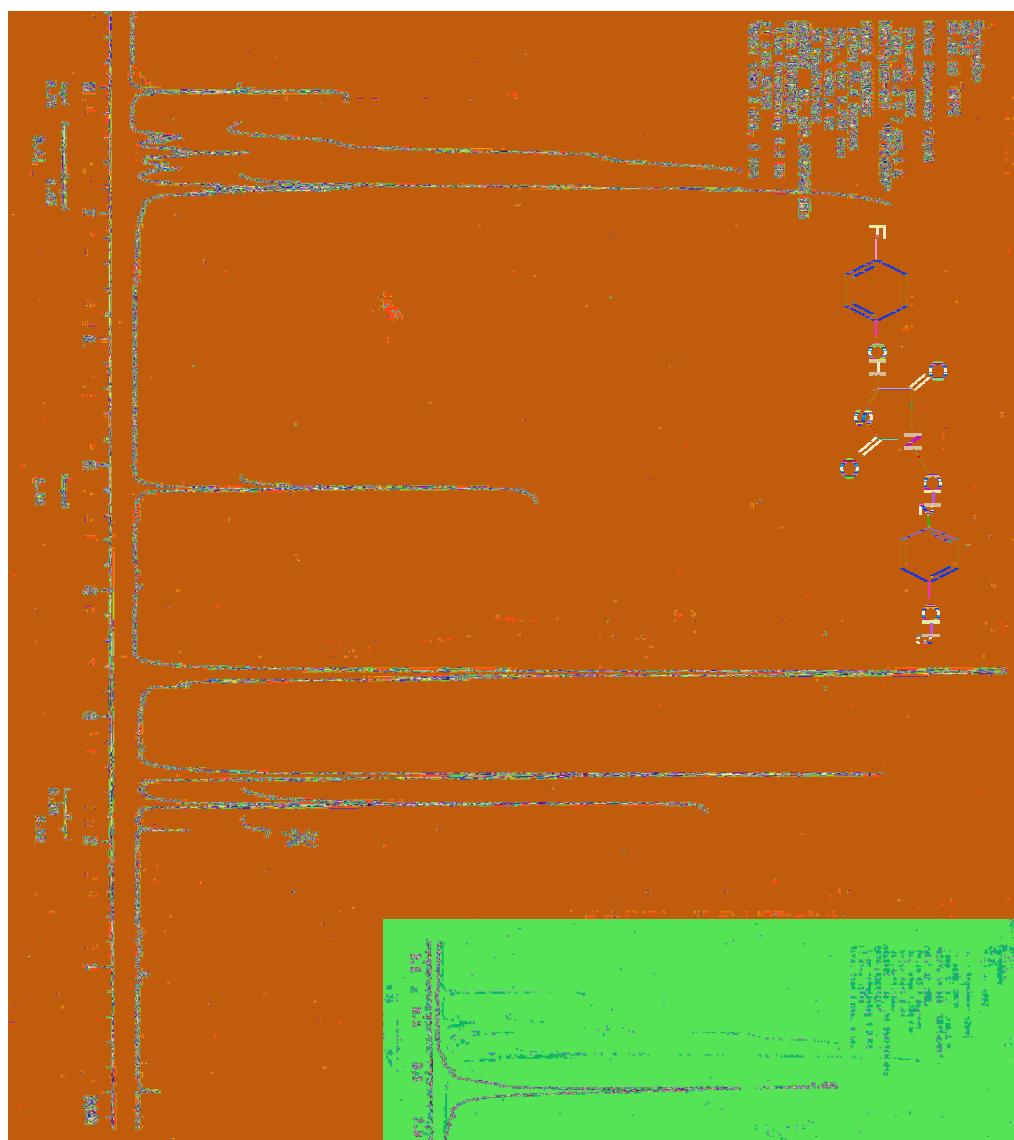
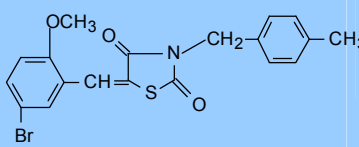


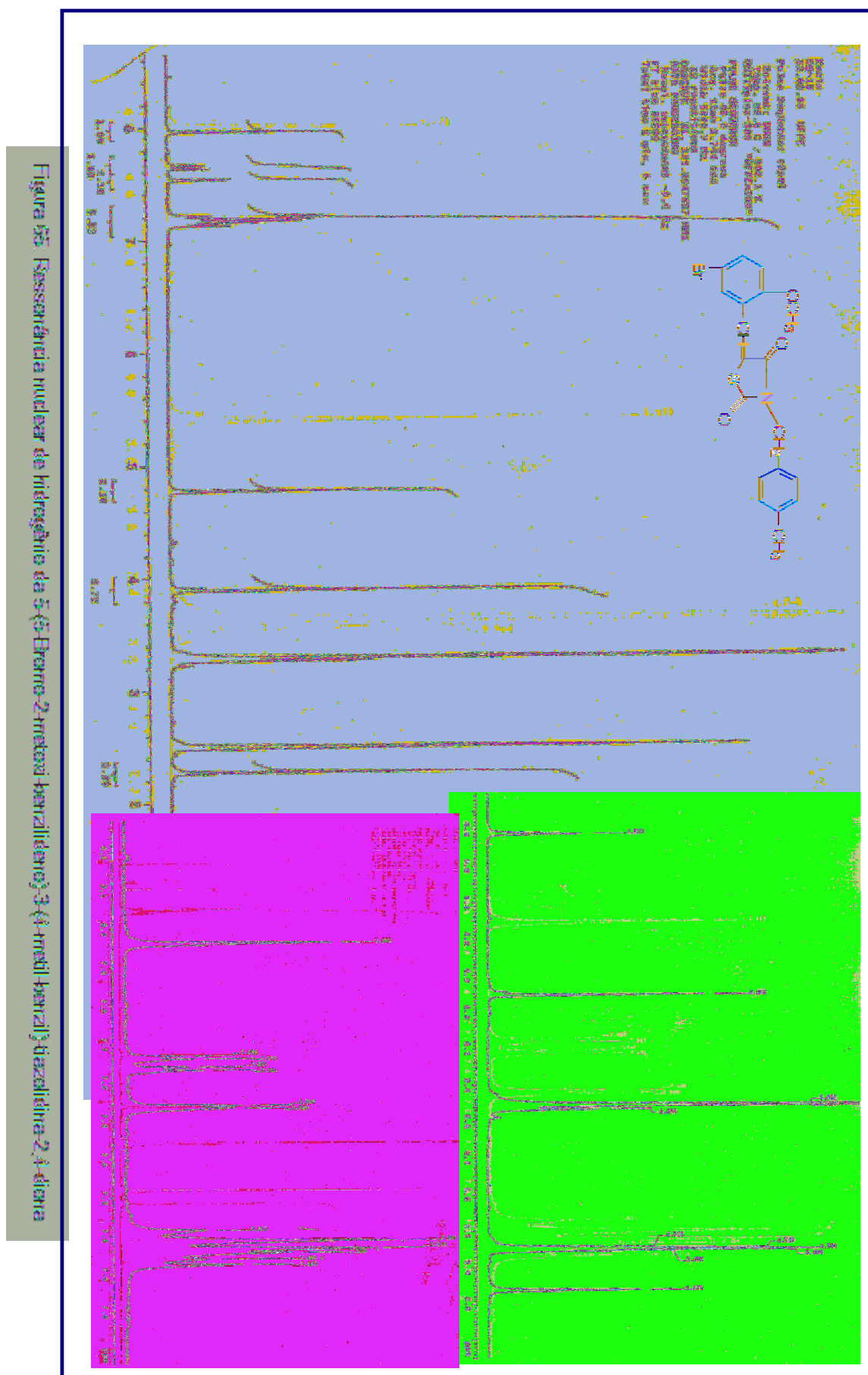
Figura 64: Espectro de ressonância nuclear da hidrogênio da 5-(4-fluorobenzilideno)-3-(4-metil-benzilideno) tiazolidina-2-tiotiona

⇒ Composto 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Os resultados do espectro realizado no derivado 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**Figura 65**), encontra-se na **Tabela 5**.

Tabela 5: Deslocamentos químicos (δ) em ppm para a 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Compostos	-CH= (s)	-CH ₃ (s)	-NCH ₂ (s)	-OCH ₃ (s)	Prótons Benzílicos	Prótons Benzilidênicos
	7,96	2,27	4,78	3,89	7,15 (2H, d) J=8,1Hz 7,2 (2H, d) J=8,4Hz	7,14 (1H, d) J=9,3Hz 7,53 (1H, d) J=2,4Hz 7,65 (1H, dd) J=9,2Hz, j=2,2



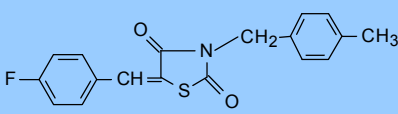
4.4.2.3. Espectrometria de Massas

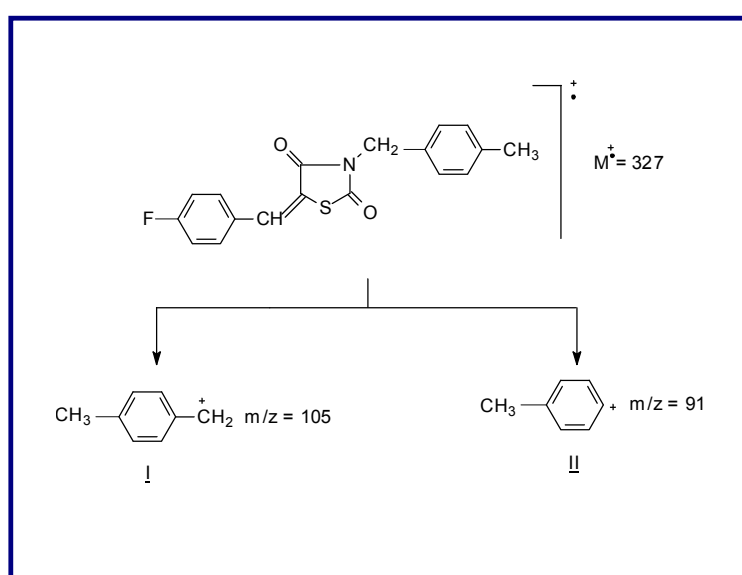
Na espectrometria de massas, através da análise dos fragmentos da molécula e da sua abundância relativa, determinamos a estrutura molecular dos derivados das séries 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)- -tiazolidina-2,4-diona.

⇒ Derivado 5-(4-flúor-benzilideno)-3-4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona

No **Esquema 50** encontram-se as fragmentações específicas propostas para o composto acima citado. As fragmentações e suas intensidades relativas estão descritas na **Tabela 6**. O espectro de massa deste derivado encontra-se na **Figura 66**.

Tabela 6: Principais fragmentações e intensidades relativas do derivado 5-(4-flúor-benzilideno)-3-4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona

<i>Fragmentos</i>					
<i>Composto</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>M⁺</i>	<i>M+1</i>	<i>M+2</i>
	105 (91,8%)	91 (4,2%)	327 (100%)	328 (16,4%)	329 (6,6%)



Esquema 50: Principais vias de fragmentação propostas para o derivado 5-(4-fluor-benzilideno)-3-4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona

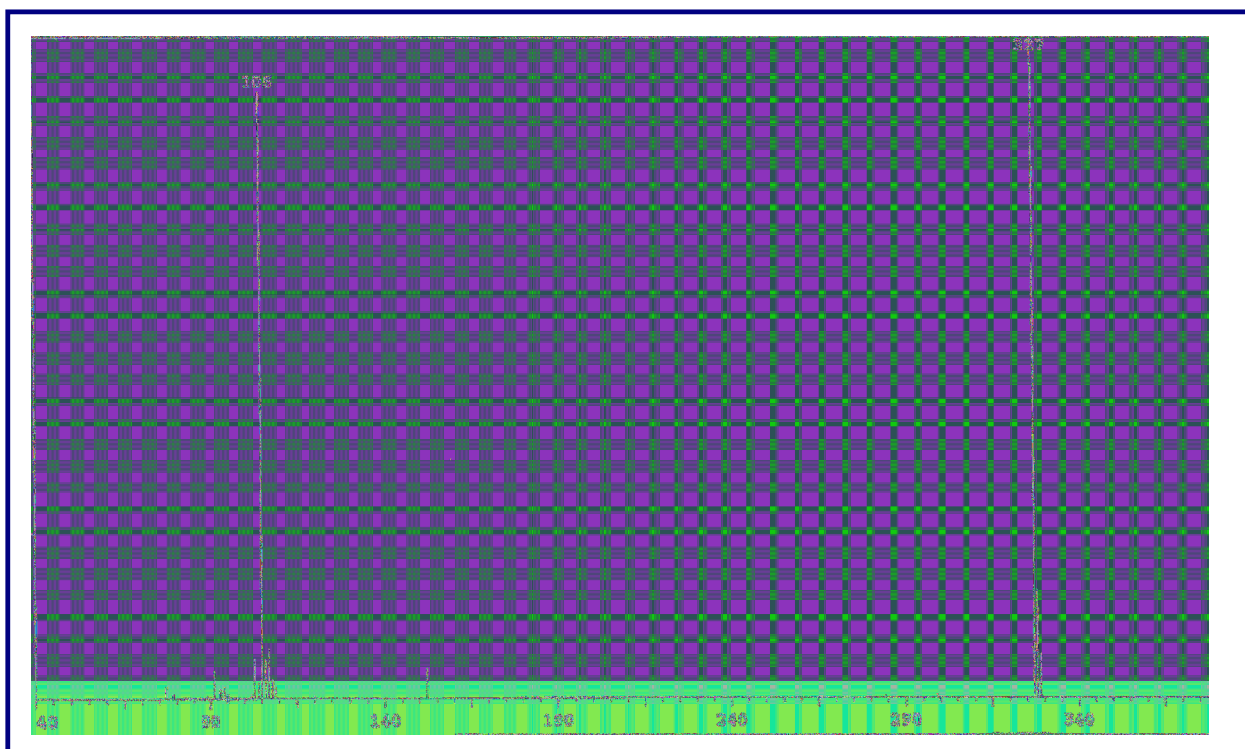


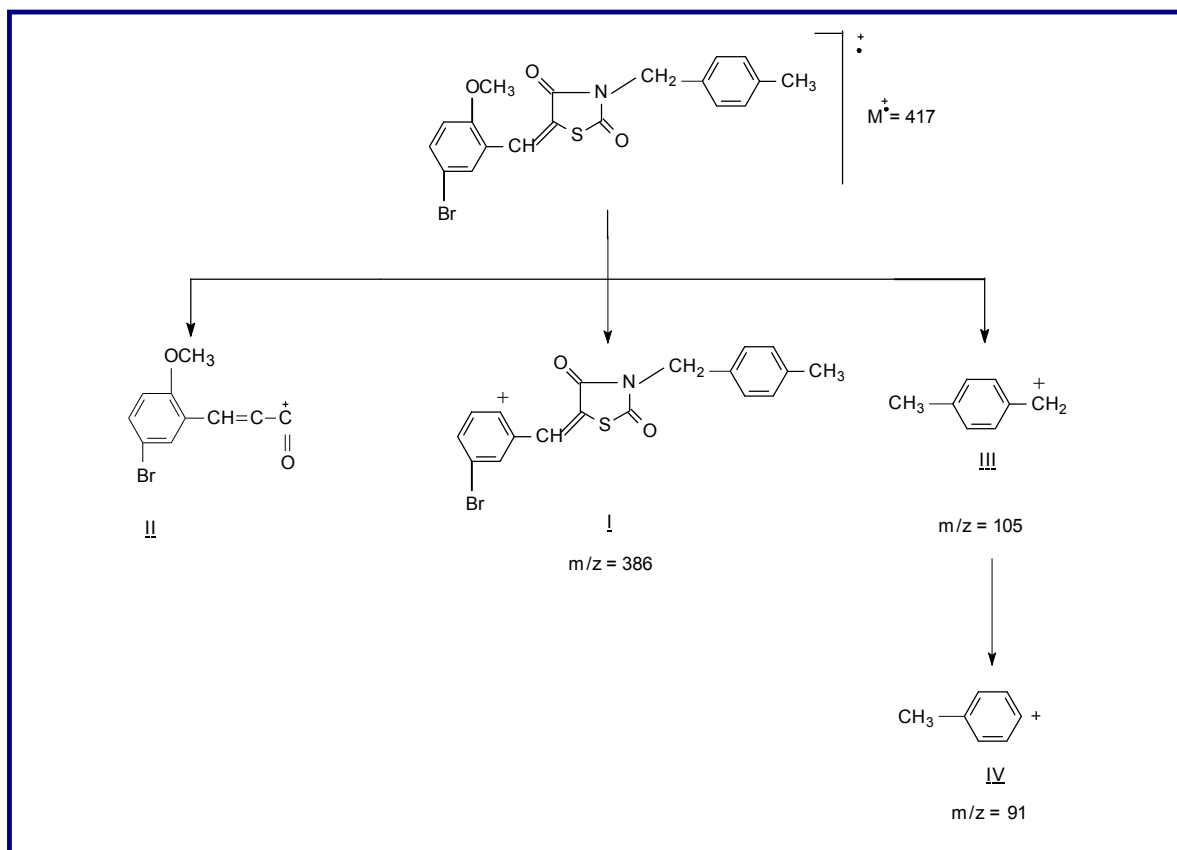
Figura 66: Espectro de massas da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona

⇒ Derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

As fragmentações específicas propostas para o composto 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona encontram-se no **Esquema 51** e as fragmentações e suas intensidades relativas estão descritas na **Tabela 7**.

Tabela 7: Principais fragmentações e intensidades relativas do derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Composto	Fragmentos						M⁺
	I	II	III	IV	V	VI	
	386 (7,1%)	227 (13%)	199 (11%)	105 (100%)	91 (31%)	77 (23,5%)	417 (60%)



Esquema 51: Principais vias de fragmentação propostas para o composto 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

O espectro da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona é mostrado na **Figura 67**.

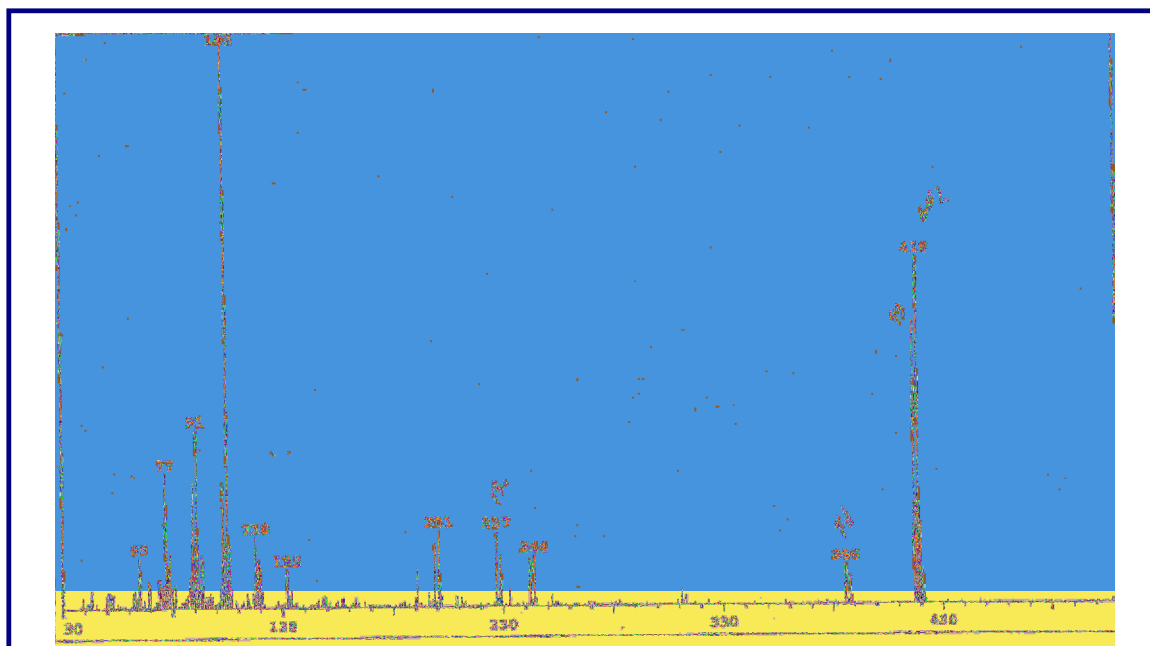
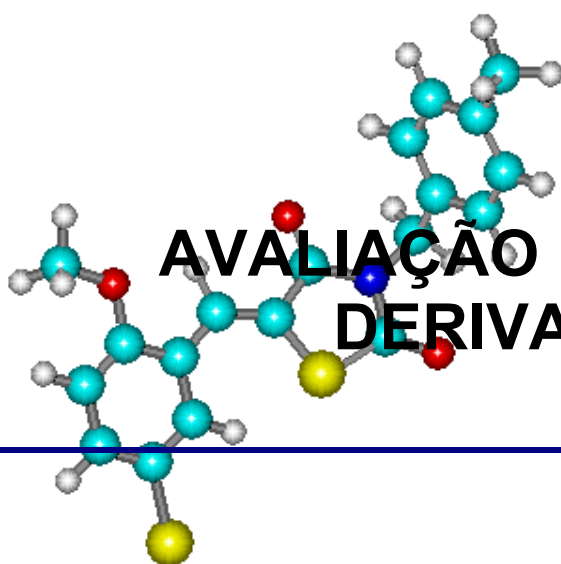


Figura 67: Espectro de massa do composto 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona



**AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE UM
DERIVADO BENZILIDENO-
TIAZOLIDÍNICO**

5. AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Os ensaios para a realização da atividade biológica foram realizados no Biotério do Departamento de Antibióticos e no **Laboratório de Metabolismo de Lipídios do Departamento de Bioquímica**, ambos na Universidade Federal de Pernambuco, cujo protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas (Processo nº) sob a responsabilidade da Prof^a. Rosa Helena Veras Mourão.

5.1. Material

5.1.1. Reagentes e Solventes

Aloxana mono-hidratada (SIGMA)

Éter etílico (MERCK)

5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Carboximetilceluloce (CMC) (SIGMA)

Solução salina 0,9%

Anticoagulante EDTA (LABTEST)

Kit de glicose oxidase (LABTEST)

Os demais reagentes e drogas utilizados nos ensaios biológicos todos possuíam especificação P.A.

5.1.2. Equipamentos

Balança analítica

Centrífuga

Espectrofotômetro

5.1.3. Outros materiais

Pipetas automáticas

Seringas de insulina

Tubos de Eppendorf (1,5 mL)

Tubos capilares

5.1.4. Animais

Foram usados camundongos machos e fêmeas albino Swiss entre 8 e 9 semanas de idade, pesando entre 20 a 30g, de ambos os sexos. Os animais foram provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), mantidos em pequena colônia no Laboratório de Experimentação Animal à temperatura $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$, com ciclos claro/escuro de 12 horas, recebendo ração padrão (purina) e água *ad libitum*. Os grupos foram formados ao acaso e aclimatados por um período de dois a três dias antes do início do tratamento.

5.2. Metodologia

5.2.1. Indução de diabetes experimental em camundongos

Diabetes experimental foi induzida em camundongos privados de alimentação por 12 a 13 horas, por injeção intravenosa de aloxana monohidrata (80 mg/kg) dissolvida em solução salina 0.9% (10 mL/kg). Após 30 minutos da administração da aloxana os animais receberam ração (DUNN *et al.*, 1943). Hiperglicemia foi confirmada 3 dias após a injeção da aloxana por determinação da concentração de glicose plasmática (teste enzimático – glicose oxidase, kit comercial marca Labtest). Os animais que apresentaram níveis de glicose plasmática em jejum de ≥ 200 mg/dL persistindo por uma semana foram considerados diabéticos e usados nos ensaios biológicos.

5.2.2 Modelo Experimental

5.2.2.1 Atividade Hipoglicemicante

A atividade hipoglicemínica do novo derivado 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona foi verificada em camundongos albinos 'Swiss' com diabetes induzida por aloxana (80 mg/kg i.v.) Os camundongos foram divididos em grupos ao acaso de acordo com o esquema abaixo:

- **Grupo 1a** - Camundongos normais (N = 6) receberam por via oral solução veículo (carboximetilcelulose (CMC) 0,5% dissolvida em solução salina 0,9%, 10 mL/kg) diariamente durante 15 dias;
- **Grupo 1b** - Camundongos normais (N = 6) não tratados com veículo;
- **Grupo 2** - Camundongos diabéticos (N = 6), receberam por via oral veículo (carboximetilcelulose (CMC) 0,5% dissolvida em solução salina 0,9%, (10 mL/kg)) diariamente durante 15 dias;
- **Grupo 3** - Camundongos diabéticos (N = 6), receberam por via oral o derivado sintetizado 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona por via oral em doses de 10 mg/kg/dia diariamente durante 15 dias;
- **Grupo 4** - Camundongos diabéticos (N = 6), receberam por via oral o derivado sintetizado 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona por via oral em doses de 30 mg/kg/dia diariamente durante 15 dias;
- **Grupo 5** - Camundongos diabéticos (N = 6), receberam por via oral maleato de rosiglitazona (Avandia) (10 mg/kg/dia) diariamente durante 15 dias. Grupo usado como padrão no teste.

Os animais tiveram um acompanhamento de peso para ajuste da dose diária durante o período de tratamento. Amostras de sangue foram obtidas dos animais em experimentação pelo plexo retro orbital sob leve anestesia, usando tubos capilares

(WAYNFORTH, 1980). As amostras de sangue foram depositadas em tubos de ependorff (contendo anticoagulante EDTA 2%), centrifugadas a 4000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Os plasmas foram separados e usados para determinar os níveis de glicose. Os animais foram sangrados antes do início do tratamento (tempo zero) e em intervalos de 1, 3, 6, 10 e 15 dias uma hora após a administração da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e/ou veículo. As amostras de sangue foram coletadas em camundongos alimentados sempre pela manhã, entre 8 -10 horas. Os níveis de glicose foram determinados por kit de glicose comercial (Labtest) baseado no método glicose oxidase (BRAHAM e TRINDER, 1972). Rosiglitazona na dose de 210 mg/Kg/dia foi utilizada como padrão no teste.

O efeito sobre a taxa de glicose plasmática da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona foi calculado em porcentagem de redução, de acordo com a seguinte fórmula: $1 - [(TT/OT)/(TC/OC)] \times 100$, onde: TT = teste tratado do dia; OT = teste tratado no dia zero; TC = teste controle do dia; OC = controle do dia zero (GURRAM *et al.*, 2002).

5.2.3. Análise estatística

Todos os valores foram expressos como média $\pm$ erro padrão. Os dados foram analisados usando Microcal Origin versão 5.0.

5.3. Resultados Preliminares

O efeito do tratamento oral de 10mg/kg/dia e 30mg/kg/dia durante 15 dias do análogo tiazolidínico 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, em camundongos diabéticos induzidos por aloxana, estão sumarizados nas Tabelas a seguir:

Tabela 8: Efeito do tratamento oral durante 15 dias nas doses de 10 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e maleato de rosiglitazona 10 mg/kg/dia nos níveis de glicose plasmática (mg/dL) em camundongos diabéticos induzidos por aloxana (80 mg/kg).

Grupo Experimental	Dose (mg/Kg)	Glicose plasmática em diferentes dias de tratamento (mg/dL)					
		T - 0	1º dia (1h)	3º dia (1h)	6º dia (1h)	10º dia (1h)	15º dia (1h)
Controle + CMC	10mL/kg	100,3 ± 8,1	111,4 ± 3,4	113,6 ± 5,1	99,9 ± 10,0	134,5 ± 12,3	115,0 ± 2,4
Controle	-	137,6 ± 10,2	140,2 ± 10,7	131,2 ± 2,4	109,4 ± 6,5	105,0 ± 8,4	126,5 ± 6,6
D + Rosi	10	521,8 ± 33,6	402,8 ± 27,9	368,7 ± 31,3	426,6 ± 56,3	419,9 ± 48,5	347,5 ± 43,2
D + CMC	10mL/Kg	446,1 ± 37,4	445,1 ± 29,5	417,9 ± 39,3	442,7 ± 46,3	463,7 ± 45	447,7 ± 56,6
D + GQ16	10	419,9 ± 62,2	368,2 ± 57,2	390,7 ± 71,0	309,3 ± 51,8	321,9 ± 51,1	359,4 ± 70,8
D + GQ16	30	473,8 ± 45,2	478,4 ± 17,0	452,5 ± 46,4	384,7 ± 19,6	390,6 ± 18,7	402,9 ± 30,4

Os valores representam as médias ± S.E. para grupos de 6 animais cada;

D = diabéticos; CMC = veículo carboximetilcelulose 0,5%;

T- 0 = tempo zero, antes da administração dos compostos;

1h. = uma hora após a administração do composto.

Controle = camundongos normoglicêmicos

GQ16 = novo derivado tiazolidinadiona

Rosi = maleato de rosiglitazona (Avandia)

Tabela 9: Percentagem de redução de 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona 10 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e maleato de rosiglitazona (10 mg/kg/dia), nos níveis de glicose plasmática em camundongos diabéticos induzidos por aloxana.

Grupo Experimental	Dose (mg/Kg)	Percentagem de redução de PG em diferentes dias de tratamento				
		1º dia (1h)	3º dia (1h)	6º dia (1h)	10º dia (1h)	15º dia (1h)
D + rosi	10	22,6	24,5	17,6	22,5	36,7
D + GQ16	10	12,57	0,74	25,81	26,27	14,66
D + GQ16	30	NE	NE	18,15	20,65	15,22

PG = glicose plasmática; NE = não tem efeito; 1h. = uma hora após a administração do composto.

Percentagem de redução foi calculado de acordo com a fórmula: $1 - \left[\frac{(TT/OT)}{(TC/OC)} \right] \times 100$, onde:

TT = tratado do dia; OT= tratado do dia zero; TC = teste controle do dia; OC= controle do dia zero.

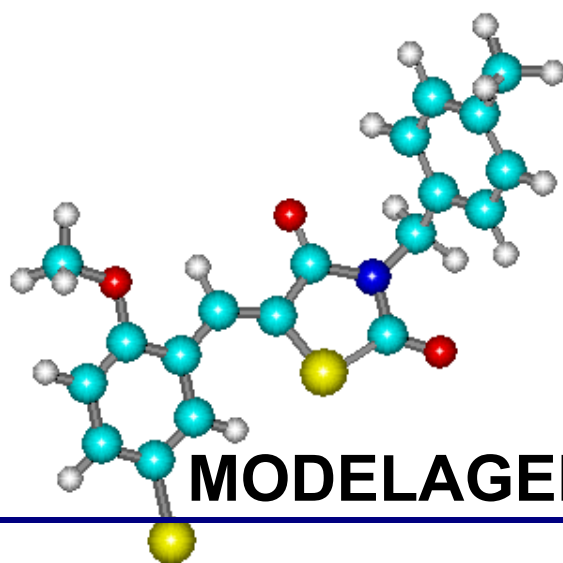
Tabela 10: Efeito de 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia) sob o peso corporal e mortalidade em camundongos diabéticos induzidos por aloxana.

Grupo Experimental	Dose (mg/Kg)	Peso corporal		% de mortalidade
		Inicial	Final	
Controle +CMC	-	24,3 ± 1,2	26.6 ± 1,5	0
Controle		25.4 ± 0.8	26.6 ± 1.3	0
D + CMC	10 mL/Kg	27,98 ± 1,47	25.6 ± 1,5	20
D + rosi	10	26,5 ± 0,4	27,4 ± 1,3	16,6
D + GQ16	10	26,6 ± 1,43	26,06 ± 2,05	0
D + GQ16	30	28,56 ± 0,98	27.5 ± 1,08	0

Os dados representam a média ± S.E de 6 camundongos

O derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona mostrou atividade hipoglicemiante, com redução mais significativa no sexto e sétimo dias, nas doses de 10 e 30mg/Kg. Este resultado foi considerado muito satisfatório, pois seus valores foram muito próximos aos resultados apresentados pela rosiglitazona para o 10º dia na dose de 10mg/Kg.

Em relação à mortalidade de animais, o derivado sintetizado não apresentou animais mortos. Os animais que morreram por administração de CMC e rosiglitazona indica não uma toxicidade destas substâncias, mas sim vítimas da doença.



MODELAGEM MOLECULAR

6. MODELAGEM MOLECULAR

A modelagem molecular consiste em um conjunto de ferramentas para a construção, edição e/ou visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos (STEVENSON, 1991). Dentro deste contexto, a modelagem da estrutura molecular surgiu como uma alternativa, especialmente após o desenvolvimento de programas capazes de efetuar os cálculos da estrutura com um compromisso adequado entre velocidade e precisão, somado aos recursos da computação gráfica e a crescente diminuição dos custos de máquina de alto desempenho capazes de operar estes programas e recursos.

Neste trabalho será utilizado o método semi-empírico AM1 ("Austin model 1") (DEWAR *et al.*, 1985), através dos programas computacionais Gaussian 98 (FRISCH *et al.*, 1998) e BioMedCache 6.1 (FUJITSU, 2003). A escolha do método se deve a uma menor demanda computacional, além disso, as moléculas estudadas neste trabalho apresentam átomos extensamente estudados com ligações simples, duplas e coordenadas e devidamente parametrizados: **H**, **C**, **N** e **O** (DEWAR *et al.*, J. Am. Chem. Soc., v. 107, p. 3902-3909, 1985), **F** (DEWAR e ZOEBISCH, *Theochem*, v.180, p.1, 1988), **S** (DEWAR e YUAN, *Inorganic Chemistry*, v.29, p.3881-3890,1990)

6.1. Metodologia

Os cálculos de modelagem molecular foram realizados utilizando o método AM1 (DEWAR *et al.*, 1985) a nível semi-empírico, através do programa BioMedCache 6,1 (FUJITSU, 2003) disponibilizados no **Laboratório de Química Teórica Medicinal (LQTM)** do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE, sob a responsabilidade do Professor Dr. Marcelo Zaldini Hernandez.

6.2. Resultados e Discussão

Em 2002, OLIVEIRA desenvolveu o estudo teórico da molécula do 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona (**Figura 68**), onde o isômero configuracional **Z** foi o que apresentou o menor valor de energia total em relação ao isômero **E**, com uma diferença de 5,8 Kcal/mol entre eles.

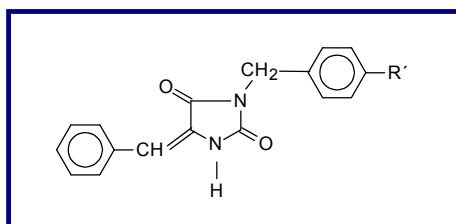


Figura 68: Estrutura do composto 3-benzil-5-benzilideno-imidazolidina-2,4-diona

Em 2003, LIMA estudou a modelagem molecular do 5-benzilideno-3-benzil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona e do 5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona confirmando o comportamento observado por Oliveira onde se observou uma maior estabilidade para o isômero **Z** em 0,04 Kcal/mol (**Figura 69**).

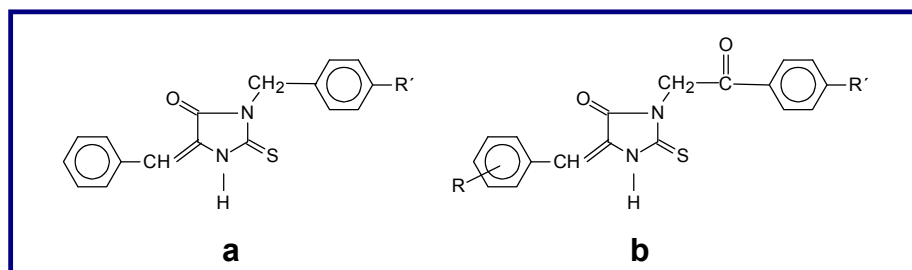


Figura 69: Estruturas dos compostos (Z) 5-benzilideno-3-benzil-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **a** e (Z) 5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxi-imidazolidin-4-ona **b**.

SILVA (2003) estudou a modelagem molecular do 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona confirmando o comportamento observado por Oliveira e Lima onde o isômero **Z** mostrou-se o mais estável em 2,46 Kcal/mol (**Figura 70**).

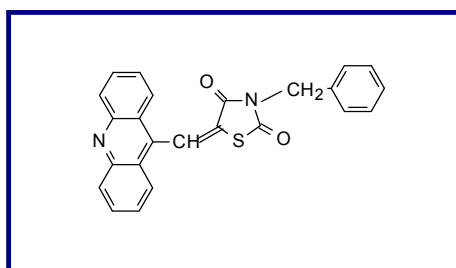


Figura 70: Estrutura do composto 3-(4-metil-benzil)-5-(acridina-9-il-metileno)-tiazolidina-2,4-diona

Neste trabalho foi desenvolvido um estudo sobre as configurações **Z** e **E** dos compostos 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **1**, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona **2** e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona **3**, que consistiu na otimização global da geometria molecular, ou seja, sem as restrições de graus de liberdade geométricos (distâncias, ângulos planar e diédrico).

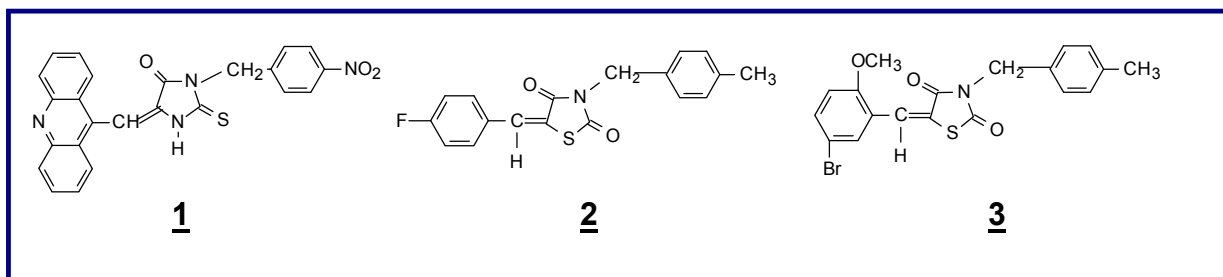


Figura 71: 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona **1**, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona **2** e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona **3**

6.2.1. Modelagem Molecular do 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Partindo-se do isômero configuracional de menor energia (**Z**), foi avaliado o comportamento de alguns confôrmeros possíveis dos ângulos diédricos formados pelos átomos **C4N9C12C13** (**Figura 72**).

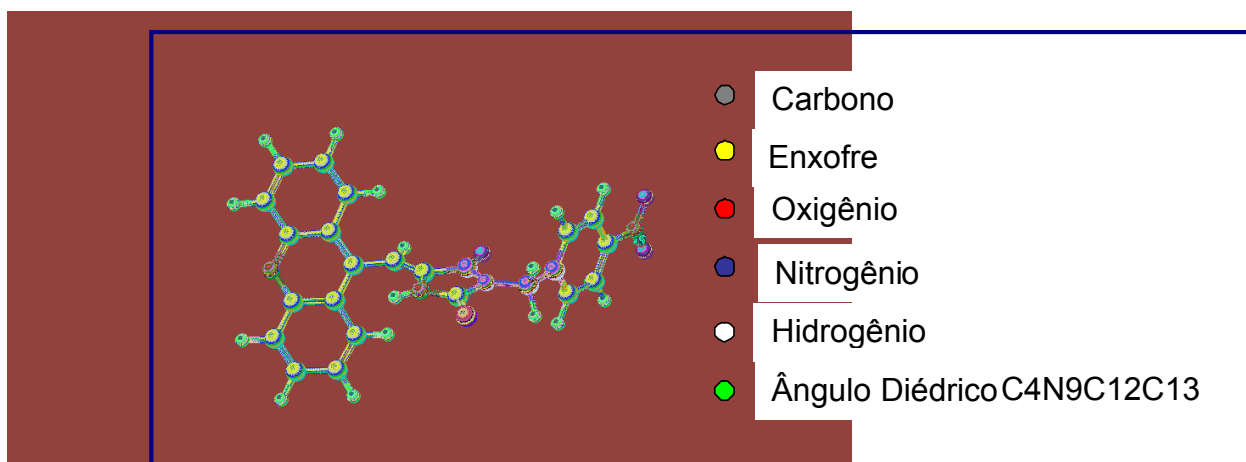


Figura 72: Estrutura molecular da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração **Z** e com o ângulo diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando o valor de 0°

Após a análise dos resultados de otimização de geometria, verificou-se uma maior estabilidade para o isômero **Z**, que apresentou um valor de 138,87 kcal/mol para o calor de formação, enquanto o isômero **E** apresentou um valor de 143,91 kcal/mol, que se traduz numa diferença de 5,04 kcal/mol.

A estrutura molecular otimizada da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona é mostrada na **Figuras 73** para a configuração **Z**.

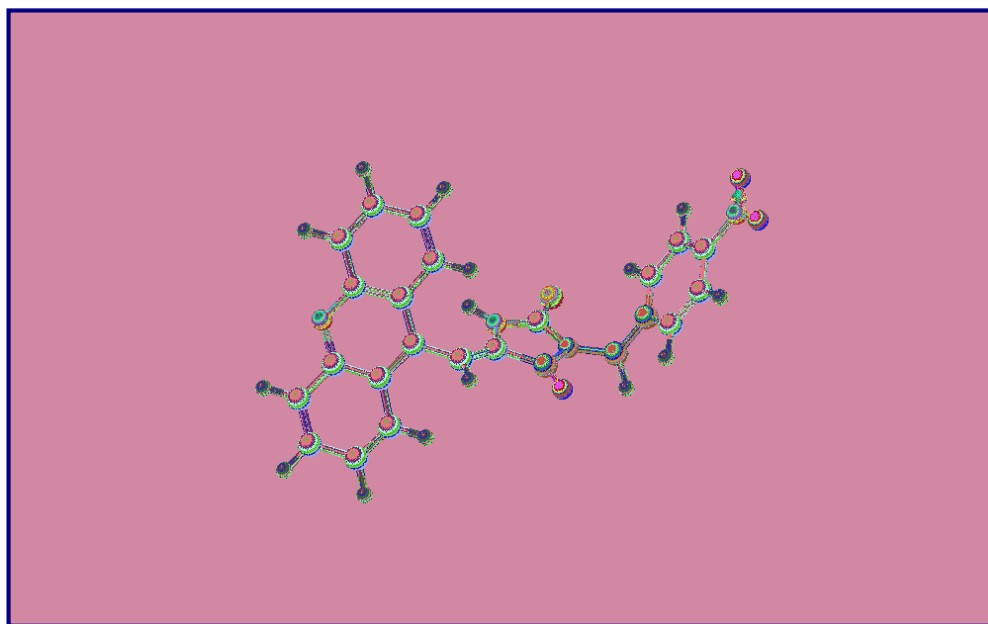


Figura 73: Estrutura molecular da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração **Z** e com ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13**.

Após a determinação da maior estabilidade relativa do isômero **Z** do composto 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona, foi realizada uma busca conformacional para o ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13**, em intervalos de 10° entre 0° a 360°.

Após a análise dos resultados, as conformações mais estáveis encontradas apresentam o referido ângulo diedro nos valores 90° e 270°, como pode ser observado no gráfico da **Figura 74**.

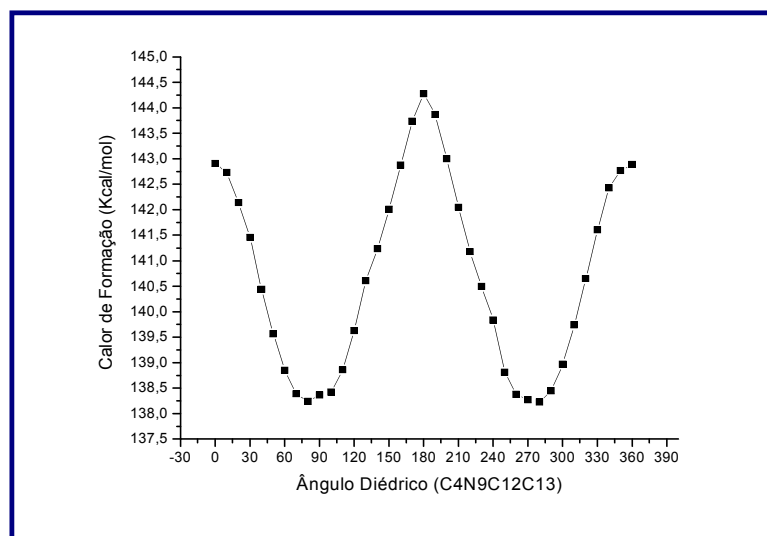


Figura 74: Barreira de energia, pelo método AM1, dos conformêros gerados a partir da rotação em torno da ligação C4N9C12C13 para o 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona

Para efeito de visualização, são mostradas na **Figura 75** algumas conformações do ângulo diedro a partir valor de (0°, 90°, 180°, 270°).

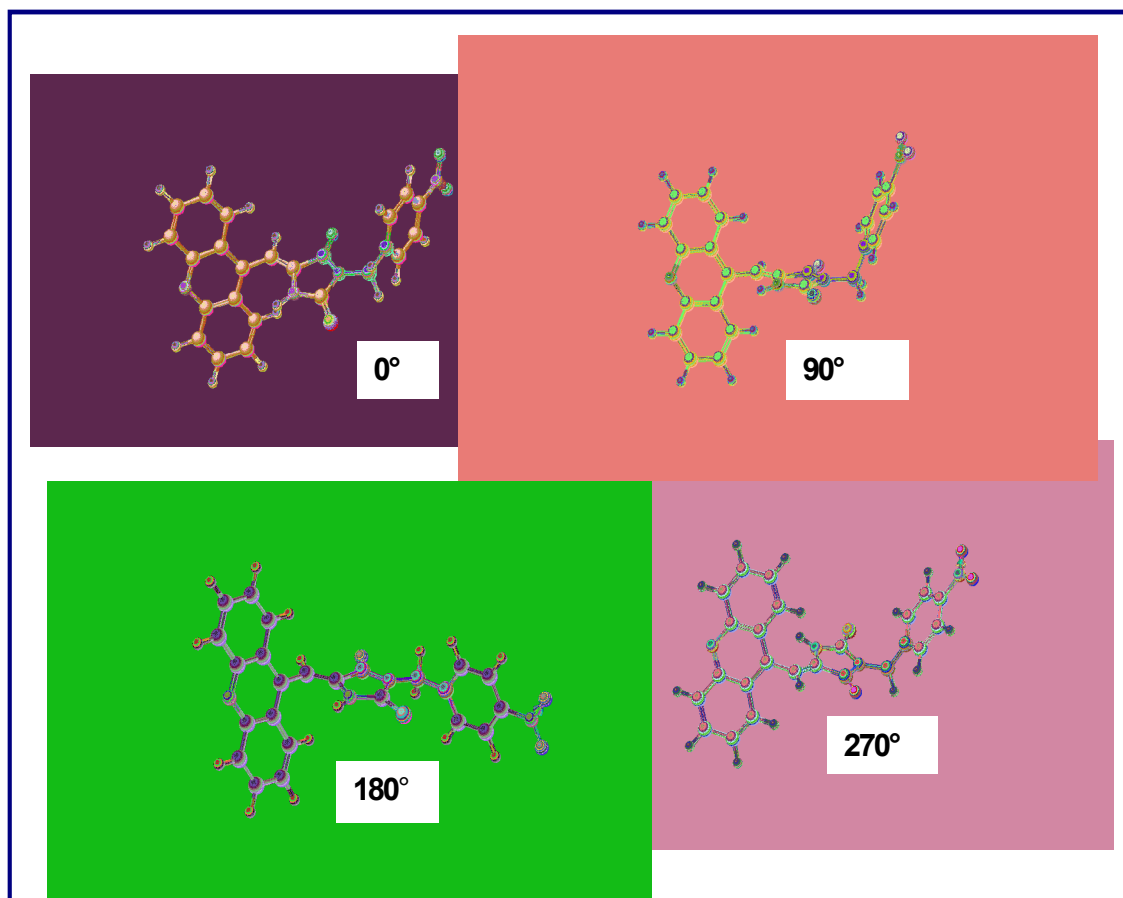
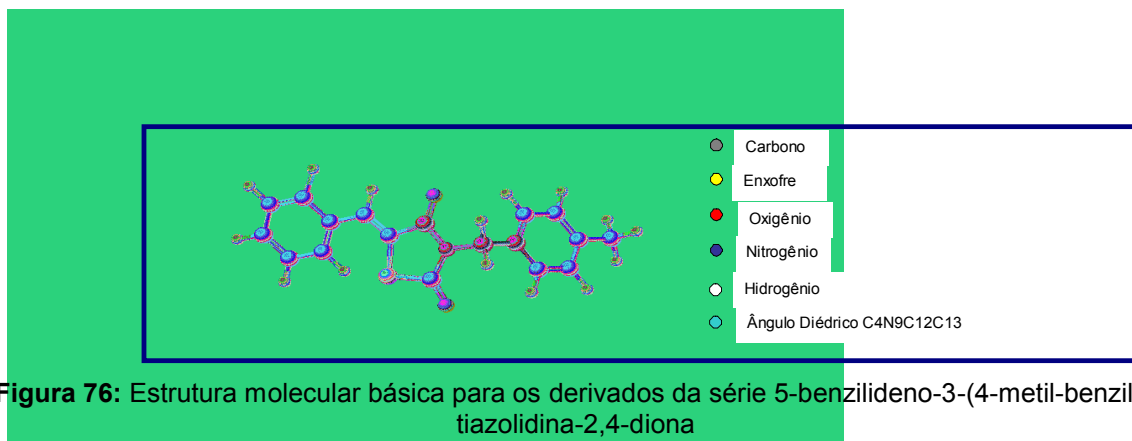


Figura 75: Exemplo de algumas conformações da 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona otimizada na configuração **Z** e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270°

A 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona apresentou uma curva simétrica para o perfil de torção rotacional. Pode-se observar que o valor relativo ao máximo da barreira de energia para o ângulo diédrico **C4N9C12C13** foi em 180° devido à proximidade entre o anel benzila e o átomo de enxofre presente no anel imidazolidínico. A altura da barreira de energia, com valor de 4,04 Kcal/mol, no sentido $90^\circ \rightarrow 0^\circ$ está relacionada a torção do anel benzílico se aproximando do átomo de oxigênio carbonílico do anel imidazolidínico. Entretanto, quando esta torção ocorre no sentido de $90^\circ \rightarrow 180^\circ$ o anel benzílico se encontra próximo ao átomo de enxofre do anel imidazolidínico, ocasionando um aumento da barreira de energia para o valor de 5,05 Kcal/mol. Esta diferença de energia nas barreiras de rotação nos sentidos horário e anti-horário, partindo-se do ângulo de 90° , da ordem de 1,01 Kcal/mol, pode ser explicada porque o átomo de enxofre é mais volumoso do que o oxigênio, com uma densidade eletrônica elevada, o que propicia um impedimento eletrônico com o anel benzila. Um comportamento similar é observado do lado direito do gráfico da **Figura 74** devido à simetria deste perfil rotacional, pois tomando-se como referência o ângulo de 270° , também pode-se observar que as barreiras de energia nos sentidos horário e anti-horário apresentam diferenças entre si, mas são equivalentes aos valores citados acima (4,04 e 5,05 Kcal/mol).

6.2.2. Modelagem Molecular dos compostos 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil) tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

Para as tiazolidinonas da série 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**Figura 76**) foi inicialmente avaliada a estabilidade relativa dos isômeros configuracionais (**Z** e **E**) a fim de se estudar em seguida os confôrmeros mais estáveis, obtidos pela rotação do grupo $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ em torno da ligação existente entre este grupo e o nitrogênio localizado em posição 3 do anel pentagonal, ou seja, formando um ângulo diédrico entre os átomos **C4N9C12C13**.



De acordo com os resultados, verificou-se que após a otimização global de geometria, a configuração **Z** foi a que apresentou maior estabilidade para os dois derivados. A 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**1**) apresentou calor de formação igual a -38,67 Kcal/mol, enquanto a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**2**) apresentou -25,61 Kcal/mol de calor de formação. As estruturas moleculares destes dois derivados (**1** e **2**) são mostradas na **Figura 77**.

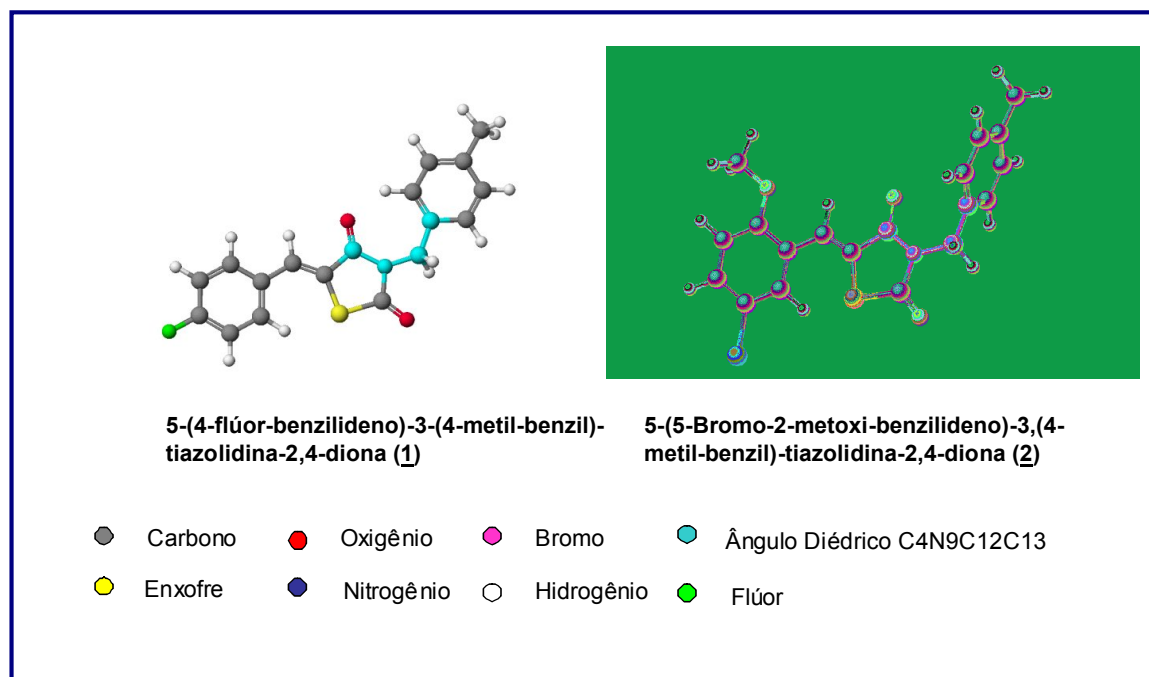


Figura 77: Estrutura Molecular da 5-(4-flúor-benzilideno)-3,4-metil-benzil-tiazolidina-2,4-diona (**1**) e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3,(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (**2**) otimizada na configuração **Z** e com ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13**

Determinados os isômeros **Z** como sendo os mais estáveis para os compostos da série 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, foi realizada uma busca conformacional para os dois derivados, usando o ângulo diédrico formado pelos átomos **C4N9C12C13**, em intervalos de 10° entre 0° e 360°. De acordo com os resultados, as conformações mais estáveis para estes dois compostos, são as que apresentam ângulos diedros nos valores de 90° e 270°, ou seja, são as que apresentam um menor calor de formação, como se pode observar na **Figura 78** para a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e na **Figura 79** para a 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

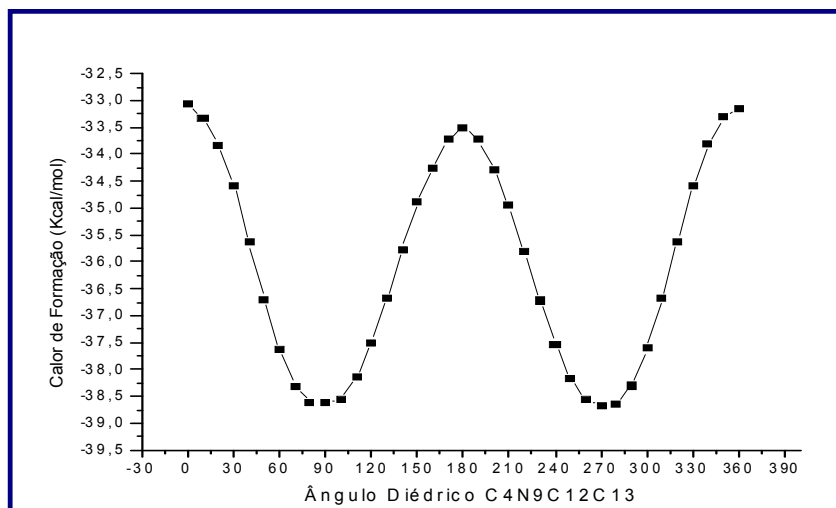


Figura 78: Barreira de energia, pelo método AM1, dos conformêros gerados a partir da rotação em torno da ligação C4N9C12C13 para 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

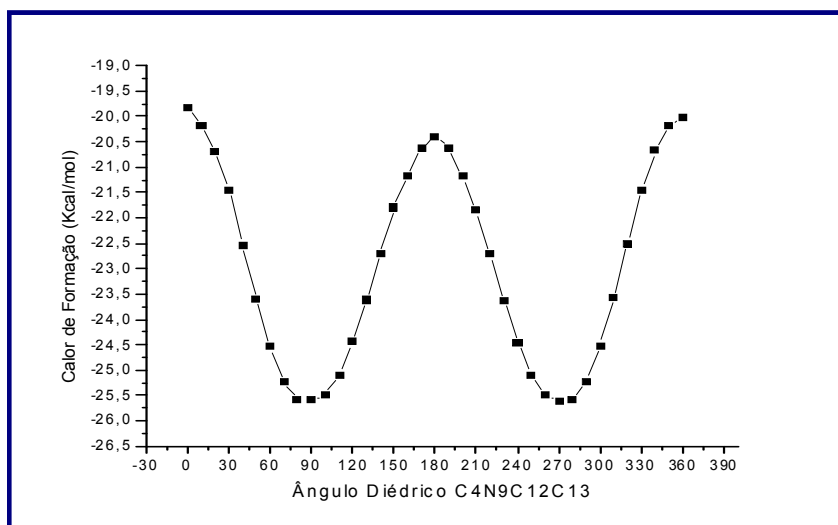


Figura 79: Barreira de energia, pelo método AM1, dos conformêros gerados a partir da rotação em torno da ligação C4N9C12C13 para 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

A título de ilustração, estão mostradas na **Figura 80** algumas conformações do ângulo diedro nos valores de 0°, 90°, 180° e 270° para o derivado 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

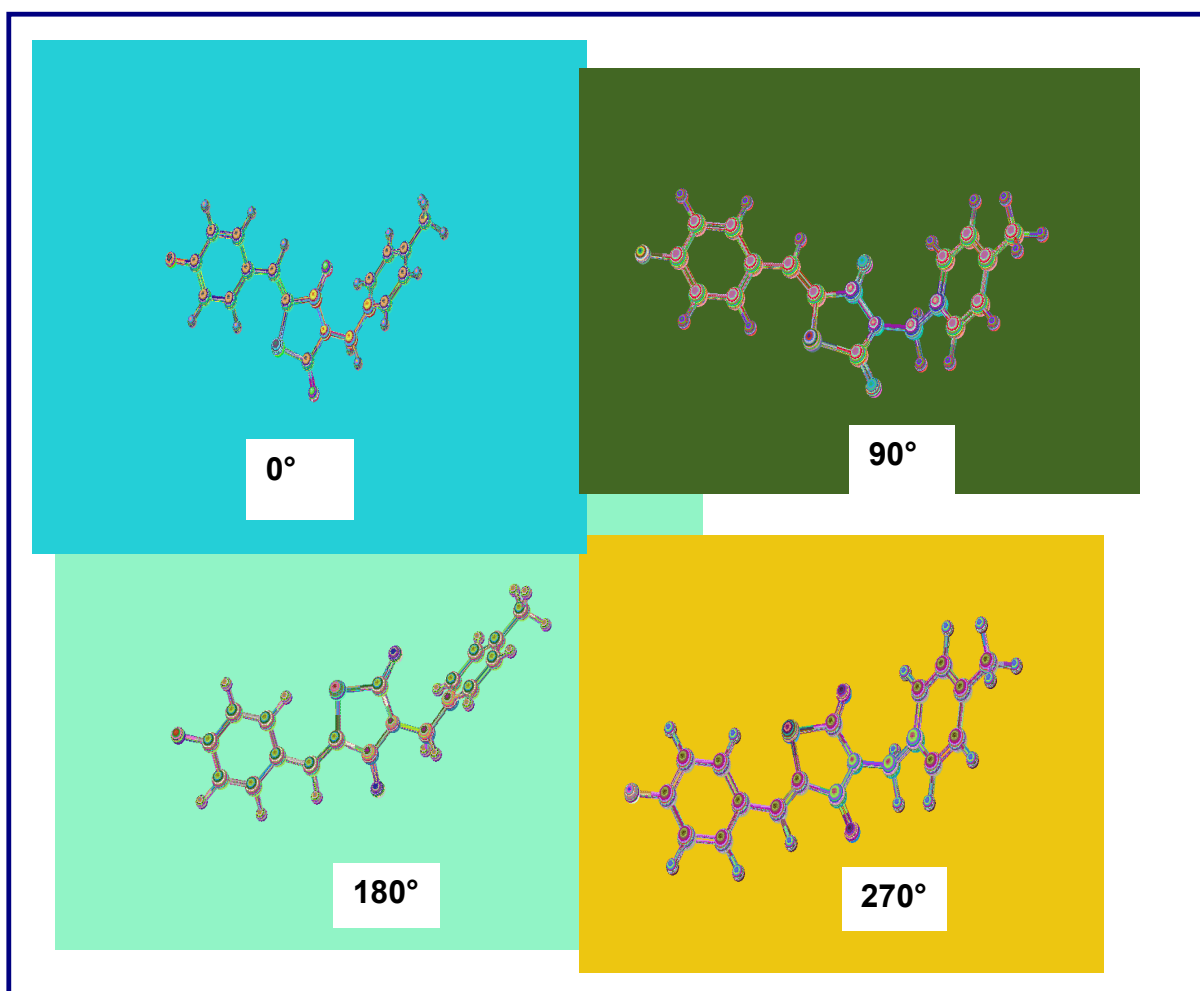


Figura 80: Exemplo de algumas conformações da 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona otimizada na configuração **Z** e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270°

Algumas conformações do ângulo diedro a partir do valor de 0°, 90°, 180° e 270° para o derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona são mostradas na **Figura 81**.

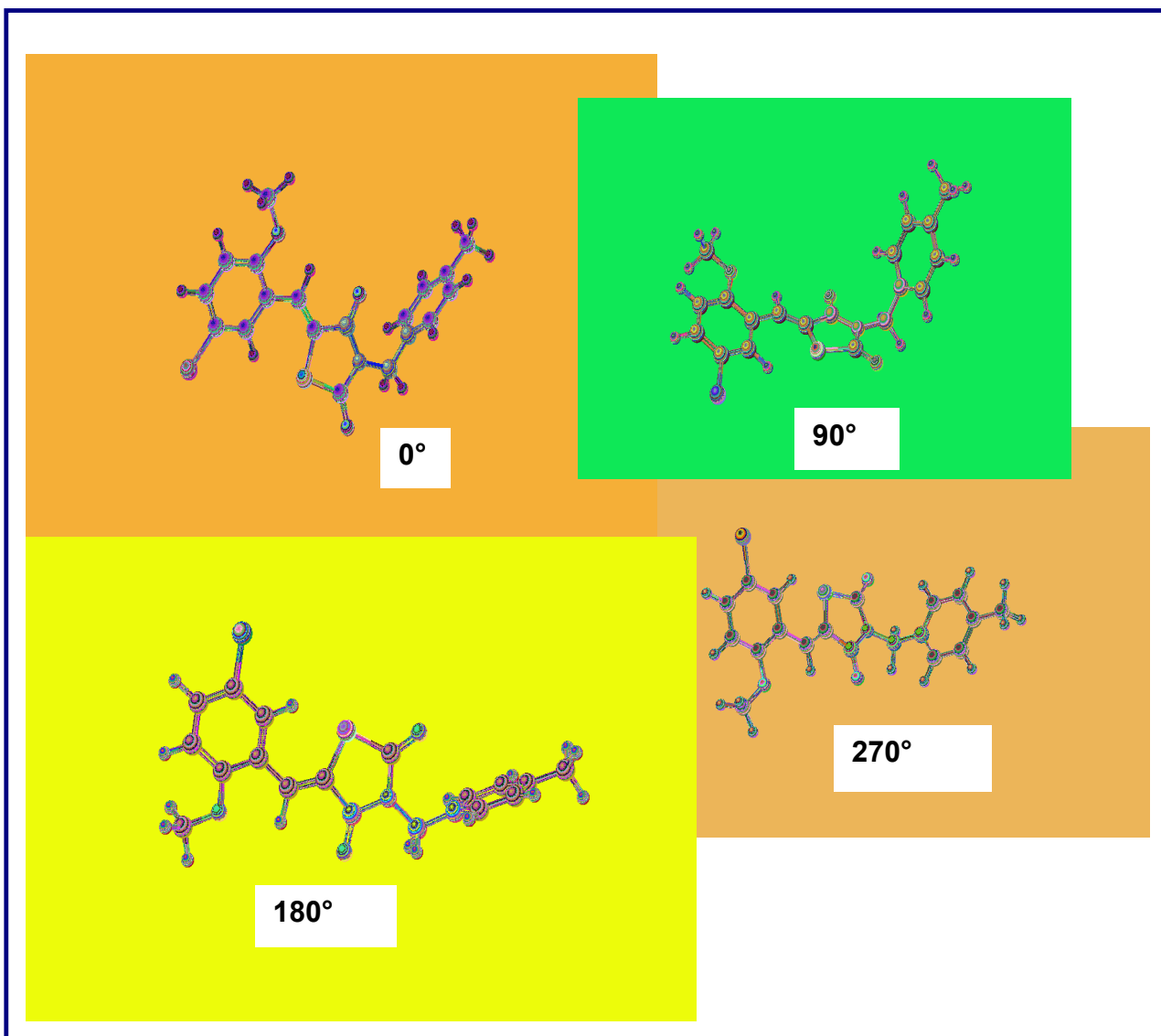


Figura 81: Exemplo de algumas conformações da 5-(5-Bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona otimizada na configuração **Z** e com o diedro formado por **C4N9C12C13** apresentando valores 0°, 90°, 180° e 270°

Os dois derivados apresentaram curvas simétricas para os valores de energia. Pode-se observar que o valor relativo ao máximo da barreira de energia para a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona utilizando o ângulo diédrico entre os átomos **C4N9C12C13** foi de 0°. A altura da barreira de energia no sentido 90°→0° apresenta valor de 5,54 Kcal/mol, entretanto, quando esta torção ocorre no sentido de 90°→180° ocorre uma leve diminuição e a energia apresentada é de 5,12 Kcal/mol. O mesmo ocorre para a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-

benzil)-tiazolidina-2,4-diona, em que o valor da barreira encontrada para o sentido de rotação $90^\circ \rightarrow 0^\circ$ foi de 5,59 Kcal/mol e para $90^\circ \rightarrow 180^\circ$ foi de 5,17 Kcal/mol. Esta diferença de energia nas barreiras de rotação nos sentidos horário e anti-horário, partindo-se do ângulo de 90° , da ordem de 0,42 Kcal/mol para estes dois compostos, pode ser explicada por um impedimento eletrônico. Um comportamento semelhante é observado do lado direito dos gráficos das **Figuras 78 e 79** devido à simetria deste perfil rotacional, uma vez que tomado como referência o ângulo de 270° , pode-se também observar que as barreiras de energia nos sentidos horário e anti-horário apresentam diferenças entre si, mas são equivalentes aos valores citados acima (5,54 e 5,12 Kcal/mol) para o 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e (5,59 e 5,17 Kcal/mol) para a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-(diona).

Realizada a análise conformacional dos três derivados, sendo um acridínico e dois tiazolidínicos, o próximo passo natural é o cálculo de descritores Físico-químicos, principalmente os descritores eletrônicos provenientes dos cálculos de Química Quântica, para a realização futura dos estudos de QSAR. Desta forma, descritores como momento de dipolo e energias dos orbitais HOMO e LUMO foram calculados para melhor descrever os compostos estudados.

6.2.3. Momento Dipolar Elétrico (μ)

A partir da determinação dos confôrmeros **Z** gerados a partir da ligação **C4N9C12C13** para o derivado acridínico e os dois derivados tiazolidínicos, foram realizados cálculos do momento de dipolo para os ângulos 0° , 90° , 180° e 270° , expressos em Debye.

Na **Figura 82**, é mostrado o gráfico para a 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidin-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

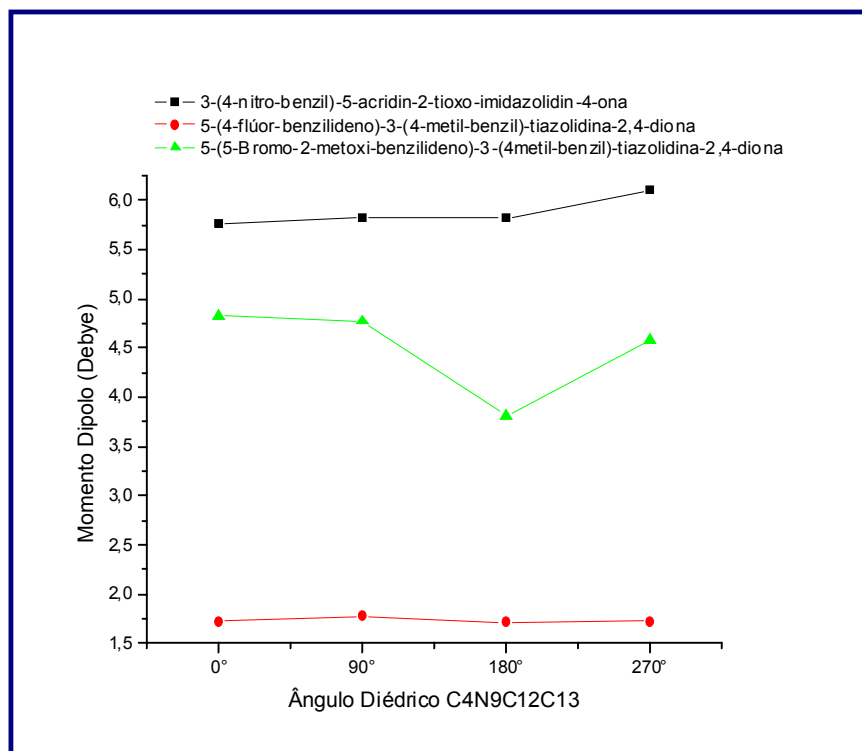


Figura 82: Momento de dipolo elétrico, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Primeiramente, é possível notar que para o isômero 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona apresentou um momento dipolo crescente, entretanto, entre os ângulos 90° e 180° os valores permaneceram constantes (5,82 Debye). O valor mais expressivo para μ neste caso foi no ângulo de 270°, em que o valor calculado foi de 6,109 Debye, mas a diferença entre o menor e o maior ângulo foi de 0,345 Debye. Os derivados tiazolidínicos foram os que apresentaram menor μ , destacando-se a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona com valores na ordem de 1,7 Debye. Pode-se ainda, destacar o ângulo 180°, como o de menor valor para os derivados tiazolidínicos e o de 0° para o derivado acridínico.

6.2.4. Orbitais Moleculares de Fronteira: HOMO e LUMO

A energia do HOMO (“Highest Occupied Molecular Orbital”) está diretamente relacionada com o potencial de ionização e caracteriza a susceptibilidade da molécula em sofrer ataque por eletrófilos, oferecendo, portanto, indicações das interações doador-receptor.

Foram realizados cálculos para HOMO e LUMO (“Lowest Unoccupied Molecular Orbital”) para os derivados acridínico e tiazolidínicos. Os resultados do cálculo do orbital HOMO é mostrado na **Figura 83**, para a 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, respectivamente, utilizando o ângulo diedro entre os átomos **C4N9C12C13** para os ângulos 0°, 90°, 180° e 270°.

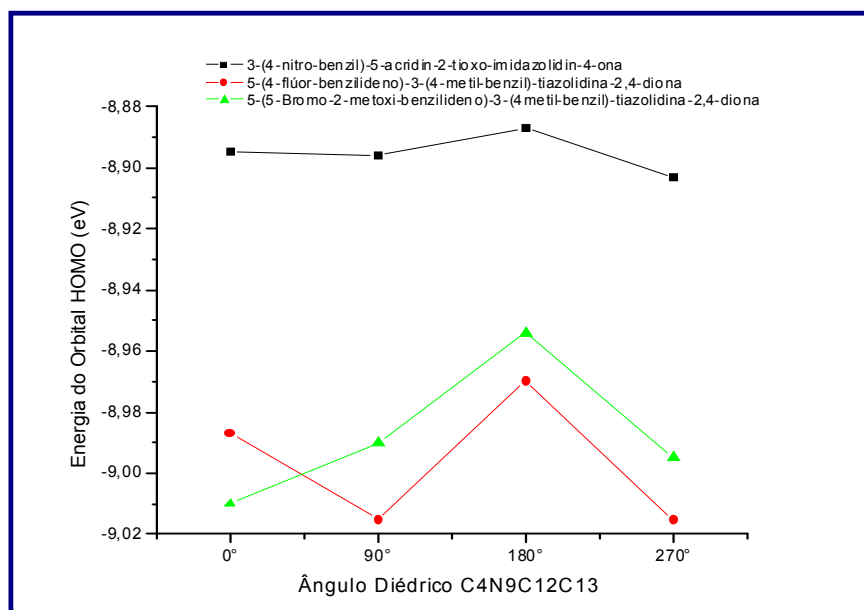


Figura 83: Energia do orbital HOMO, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Para o derivado acridínico a diferença de energia expressa em eV é pequena entre os ângulos pesquisados. A maior diferença ficou entre 0° e 180°, que é de

0,016 eV. É interessante ressaltar que o menor valor de HOMO coincidiu para a conformação de menor energia, que é de 270°.

No caso das tiazolidinonas, a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, teve o seu menor valor de HOMO para a sua conformação menos estável (180°), além disso, a diferença entre os valores encontrados foi pequena, na ordem de 0,045 eV. Já a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, apresentou um comportamento um pouco diferente, pois o seu menor valor de HOMO foi encontrado para o ângulo 0°, que não é a sua conformação mais estável. Comparando-se as duas moléculas em termos de energia do orbital HOMO, nota-se que a diferença entre os valores é pequena. Para a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona o maior valor de HOMO foi -8,970 eV e para a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona o maior valor foi de -8,954 eV, podendo-se caracterizá-las como nucléofilos fracos (LIMA, 2003).

Fazendo-se uma comparação entre o derivado acridínico e os tiazolidínicos, a 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona e a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona apresentam um comportamento semelhante, que consiste em valores mais altos nos ângulos de 0° e 180° e valores menores nos ângulos de 90° e 270°.

Na **Figura 84** encontram-se os resultados para o orbital LUMO, dos derivados acridínico e tiazolidínicos, usando o ângulo formado entre os átomos **C4N9C12C13** nos ângulos de 0°, 90°, 180° e 270°.

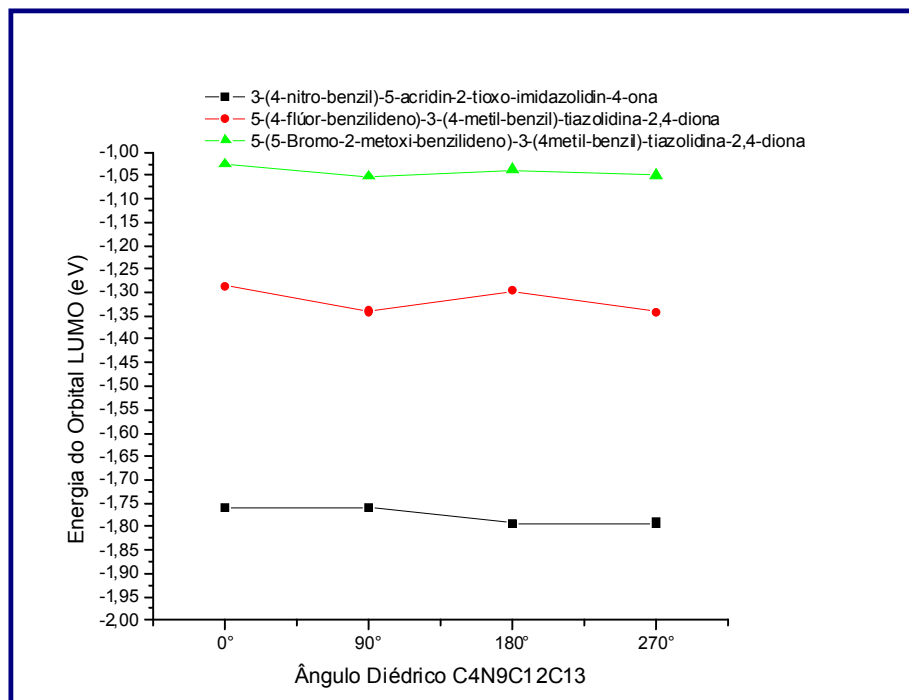


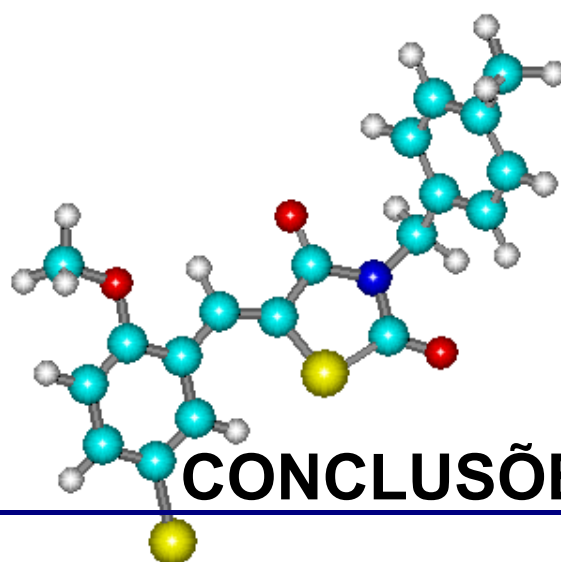
Figura 84: Energia do orbital LUMO, calculado pelo método AM1, para os confôrmeros definidos pela rotação do ângulo diédrico caracterizado pelos átomos **C4N9C12C13** nas moléculas 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxi-imidazolidin-4-ona, 5-(4-fluór-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Todos os três compostos apresentaram o mesmo perfil de comportamento, valores mais baixos para os ângulos 90° e 270° e valores mais altos para 0° e 180°. O menor valor encontrado foi para o derivado acridínico, na ordem de -1,79 eV e o maior valor calculado foi -1,026 eV para a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

A partir dos estudos realizados para estes derivados, onde uma análise configuracional e uma pesquisa conformacional foram desenvolvidas, foi possível determinar as geometrias e conformações moleculares mais representativas destas moléculas estudadas e, conseqüentemente, surge a possibilidade de realização de estudos de Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade (QSAR = “Quantitative Structure Activity Relationship”) tradicional, QSAR-3D e Docking. Nos estudos de QSAR, pode-se ainda utilizar outros descritores como área superficial, volume molecular, LogP, dentre outros descritores eletrônicos como distribuições de carga,

por exemplo, que também podem ser estimados a partir de cálculos de Química Quântica, contando com a oportunidade de realizá-los no Laboratório de Química Teórica e Medicinal que conta com infra-estrutura física e computacional para isso.

Do ponto de vista da interação específica entre o ligante (derivados acridínicos e tiazolidínicos) e o receptor (DNA para as acridinas e PPAR γ para as tiazolidinonas), pretende-se utilizar uma metodologia de “ancoragem” como o “docking”. Através do emprego desta metodologia, serão investigados possíveis sítios de interação no DNA e na PPAR γ para a ligação das moléculas como também poderão ser propostas mudanças estruturais na estrutura farmacofórica destas duas classes de compostos, no intuito de estabilizar a interação intermolecular entre elas e os seus alvos biológicos.



CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Neste trabalho realizaram-se a síntese, a caracterização estrutural de novos derivados das séries 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas e a avaliação biológica de um derivado tiazolidínico, a 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona.

O derivado acridino-imidazolidínico foi obtido através da oxidação da 9-metil-acridina, em acridina-9-carboxaldeído, seguindo-se uma condensação com o cianoacetato de etila para obtenção do composto ciano-acridina-9-il-acrilato de etila, o qual, se condensa com o derivado imidazolidínico apresentando um grupamento benzil em posição 3 e um grupo tioxo na posição 4, obtido pela ação do pentassulfeto de fósforo.

Através de reações de condensação de Knoevenagel, utilizando benzaldeídos substituídos (2-F e 4-Br; 2-OCH₃) e de N-alkilação com haletos de benzila, foram obtidos dois derivados originais da série 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas.

Os compostos sintetizados foram devidamente caracterizados por espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e espectrometria de massas.

O derivado 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona mostrou atividade hipoglicemante, com redução mais significativa no sexto e décimo dias, nas doses de 10 e 30 mg/Kg.

Os cálculos de modelagem molecular para os derivados 5-(acridin-9-il-metileno)-3-(4-nitro-benzil)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metoxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona apontaram o isômero configuracional **Z** como o mais estável.

A 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona apresentou uma curva simétrica para o perfil de torção rotacional. Pode-se observar que o valor relativo ao máximo da barreira de energia para o ângulo diédrico **C4N9C12C13** foi em 180° devido à proximidade entre o anel benzila e o átomo de enxofre presente no anel imidazolidínico. Esta diferença de energia nas barreiras de rotação nos sentidos horário e anti-horário, partindo-se do ângulo de 90°, da ordem de 1,01 Kcal/mol, pode ser explicada porque o átomo de enxofre é mais volumoso do que o oxigênio, com uma densidade eletrônica elevada, o que propicia um impedimento eletrônico com o anel benzila.

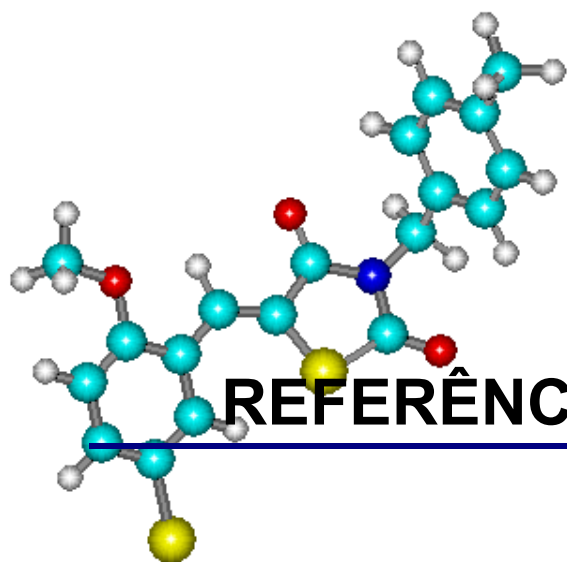
Para os compostos das séries 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas, comparando-se os resultados das barreiras de energia calculadas pela rotação em torno da ligação entre o nitrogênio do anel tiazolidínico e o grupo benzil, percebeu-se que o valor relativo ao máximo da barreira de energia para o ângulo diédrico entre os átomos **C4N9C12C13** foi de 0°. A diferença de energia nas barreiras de rotação nos sentidos horário e anti-horário, partindo-se do ângulo de 90°, foi da ordem de 0,42 Kcal/mol para estes dois compostos e, pode ser explicada por um impedimento eletrônico.

Pela análise do momento de dipolo, conclui-se que, dependendo da polaridade do meio onde ocorre a ação destes compostos, uma das conformações de energia mínima pode ser preferencialmente favorecida.

Pela comparação entre o derivado acridínico e os tiazolidínicos, a energia do orbital de fronteira HOMO, a 3-(4-nitro-benzil)-5-acridin-2-tioxo-imidazolidin-4-ona e a 5-(4-flúor-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, apresentam um comportamento semelhante, que consiste em valores mais altos nos ângulos de 0° e 180° e valores menores nos ângulos de 90° e 270°.

Finalmente, com base nos estudos realizados para estes derivados, foi possível determinar as geometrias e conformações moleculares mais representativas destas moléculas e, conseqüentemente, surge a possibilidade de realização de estudos de Relação Quantitativa entre Estrutura e Atividade (QSAR = “Quantitative Structure Activity Relationship”) tradicional, QSAR-3D e Docking,

contando com a oportunidade de realizá-los no Laboratório de Química Teórica e Medicinal que conta com infra-estrutura física e computacional para isso. Um outro aspecto que necessariamente dará continuidade a este trabalho e será objeto de investigação futura, destaca-se: a síntese de novos análogos estruturais e o estudo de diversas propriedades biológicas, com ênfase à atividade antitumoral e o esclarecimento, a nível molecular, do seu mecanismo de ação e, por último a certeza de realização de um doutorado aliada à humilde perspectiva de podermos contribuir, na área da Química Medicinal, para a melhoria da qualidade de vida da humanidade.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K.G.M.M. e ZIMMET, P.Z. **For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation.** Diabetic Med., n.15, p. 539-53, 1998.

ALBUQUERQUE, J.F.C., ANDRADE, A.M.C., BARROS, A.L.M., NASCIMENTO, M.R., XIMENES, E.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., PERRISIN, M. **Thiazolidinediones et thioxothiazolidinones substituées: synthèse et étude structurale.** Ann. Pharm. Fr., v. 57, p. 385-391, 1999.

AMARAL, A.T. do; MONTANARI, C.A. **Química Medicinal: 25 Anos de Planejamento Racional de Fármacos.** Quim. Nova, v.25, n.1, p.39-44, 2002.

American Diabetes Association. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care, v. 18, p. 1510-1518, 1995.

ANTONINI, I., POLUCCI, P., MAGNANO, A., MARTELLI S. **Synthesis, antitumor cytotoxic, and DNA-binding of novel N-5,2-di(ω -aminoalkyl)-2,6-dihydropyrazolo [3,4,5-*k*]acridine-5-carboxamides.** J. Med. Chem., v. 44, p. 3329-3333, 2001.

ARIMONDO, P.B., HELENE, C. **Design of new anti-cancer agents based on topoisomerase poisons targeted to specific DNA sequences.** Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents. v. 3, p. 219-35, 2001.

ATLAS DE MORTALIDADE DE CÂNCER NO BRASIL 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA, 2002. 410p.

BAGULEY, B.C.; DENNY, W.A.; HAY, M.P.; FINLAY, G.J.; HALDANE, A. **Cellular uptake of N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA).** Anti-Cancer Drug Design, v. 14, p. 275-280, 1999.

BAGULEY, B.C.; FINLAY, G.J. **Selectivity of N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide towards Lewis lung carcinoma and human tumour cells line in vitro.** Eur. J. of Can. & Clin. Onc., v. 25, n.2, p. 271-277, 1989.

BAILEY, R.D., RIMMER, E.L., HANKS, T.W., PENNINGTON, W.T. **Relative Stabilities of Acridine Polymorphs.** Disponível em: <http://www.hwi.buffalo.edu/ACA/ACA98/abstracts/text/w0188.html>.

BARACAT, F.F, PASCALICCHIO, J.C., BERTOZZI, A.P.A.P. **Câncer no Brasil: Incidências e Mortalidades no País e no Estado de São Paulo.** Rev. Soc. Bras. Cancerologia, n.9, 2000.

BARRECA, G.S., MATERA, G., DEL MAJO, M., LAMBERTI, A., LIBERTO, M.C., FOCÀ, A. **Early detection of *Leishmania* promastigotes in dog bone marrow cultures by acridine orange stain.** Diag. Microb. Infec. Disease, v. 37, p. 247-251, 2000.

BARREIRO, J.E., FRAGA, C.A.M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos.** Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. 243p.

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.

BENAZET, F.; LEROY, J.P. **Activité de la (nitro-5 thiazolyl-2)-l imidazolidine thione-2 (26354 R.P.) sur la bilharziose expérimentale des animaux de laboratoire.** Bull. Soc. Pat. E., n. 3, p. 287-297, 1974.

BLOOMGARDEM, Z.T. **Obesity. Hypertension, and Insulin Resistance.** Diabetes Care, v. 25, n. 11, 2002.

BOSCH, I., BRACHO, C., PÉREZ, H.A. **Diagnosis of Malaria by Acridine Orange Fluorescent Microscopy in an Endemic Area of Venezuela.** Memórias Instituto Oswaldo Cruz, v. 97, n. 1, p.83-86, Jan/Fev. 1996.

BOSCHELLI, D.H., CONNOR, D.T., KUIPERS, P.J., WRIGHT, C.D. **Synthesis and cyclooxygenase inhibitory activity of some thiazolidine-4-one analogs of meclofenamic acid.** Bioorg. Med. Chem. Letters, v. 2, n. 7, p. 705-708, 1992.

BOSTOCK-SMITH C.E., GIMÉNEZ-ARNAU E., MISSAILIDIS S., LAUGHTON C.A., STEVENS M.F.G., SEARLE M.S. **Molecular Recognition between a New Pentacyclic Acridinium Salt and DNA Sequences Investigated by Optical Spectroscopic Techniques, Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, and Molecular Modeling.** Biochem.,n. 38, p.6723-6731, 1999.

BRADSHER, C.R., BROWN, F.C., SINCLAIR, E.F. **Some analogs of 3-benzylrhodanine.** J. Am. Chem. Soc. v. 78, p. 6189 - 6192, 1956.

BRAHAM, D., TRINDER, P. **Estimation of glucose by glucose oxidase method.** Analyst, v.97, p. 142-145, 1972.

BRANDÃO, S.S.F. **Síntese, Estrutura e Avaliação Biológica de Tiazolidinonas e Imidazolidinonas Substituídas.** Tese de Doutorado apresentada ao Doutorado em Ciências Biológicas. Centro de Ciências Biológicas, UFPE. Recife, 2000.

BRANDÃO, S.S.F., ROCHA-FILHO, J.A., CHANTEGREL, J., ALBUQUERQUE, J.F.C., XIMENES, E.A., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., PERRISSIN, M., LUU-DUC, C. **Synthèse et structure des arylazo-imidazolidines et arylidènthiazolidines substituées.** Ann. Pharm. Fr., v. 55, n. 5, p. 206-211, 1997.

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

CÂNCER. http://www.inca.org.br/epidemiologia/cancer_no_brasil.html. Acessado em: 15/10/2003

CARLSON, B.C., BEAL, P.A. **Point of Attachment and Sequence of Immobilized Peptide-Acridine Conjugates Control Affinity for Nucleic Acids.** J. Am. Chem. Soc., v. 124, p. 8510-8511, 2002.

CARRINGTON, H.C., WARING, W.S. **Thiohydantoins. Part III. The N- and S-methyl derivatives of 5,5-disubstituted hydantoins and their mono- and di-thio-analogues.** J.Chem. Soc., p. 354 - 366, 1950.

CÉDRIC, S. **Analyses conformationnelles par RMN de dérivés peptidiques d'acides 1,3-oxazolidine- et 1,3-thiazolidine-4-carboxyliques (Pseudoprolines).** Tese de Doutorado do Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne. França 2001. <http://www2.unil.ch/sc/pages/recherche/theses01/chimie/sager/sagerfr.html>

CERVANTES, Mário Rodrigues Bueno. **Analgésicos Mofínicos** [on-line]. <http://www.geocities.com/Hotsprings/3515>. Acessado em 02/11-1999.

CETENKO, W.A., SIRCAR, J.C., SORENSEN, R.J., UNANGST, P.C. **3,5-Di-terciarybutyl-4-hydroxyphenylmethyl derivatives of 2-substituted thiazolidinones, oxazolidinones and imidazolidinones as antiinflammatory agents.** J. Med. Chem., v.37, p. 322-328, 1994.

COHEN, N.C., BLANEY, J.M., HUMBLET, C., GUND, P., BARRY, D. **Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry.** J. Med. Chem., v. 33, n. 3, p. 883-94, 1990.

COOK, A.H., COX, S.F. **Studies in the azole series. Part.XXII. The synthesis of N-alkylamino-acids.** J.Chem. Soc., p. 2342 – 2347, 1949.

COPE, A.C. **Condensation reactions I. The condensation of ketones with cyanoacetic esters and the mechanism of the Knoevenagel reaction.** J. Am. Chem. Soc., v. 59, p.2327-2330, 1937.

COPE, A.C., HOFMANN, C.M., WYCKOFF, C., HARDENBERGH, E. **Condensation reactions. II. Alkylidene cyanoacetic and malonic esters.** J. Am. Chem. Soc. v. 63, p.3452-3456, 1941.

COPPEL, Y., CONSTANT J.F., COULOMBEAU C., DEMEUNYNCK M., GARCIA J., LHOMME J., **NMR and Molecular Modeling Studies of the Interaction of Artificial AP Lyases with a DNA Duplex Containing an Apurinic Abasic Site Model.** Biochemistry, v. 36, p. 4831-4843, 1997.

CORRÊA, A.G., DIAS, R.L.A. **Aplicações da Química Combinatória no Desenvolvimento de Fármacos.** Química Nova, v.24, n.2, p.236-242, 2001.

CORSARO, A., PISTARÀ, V., RESCIFINA, A., ROMEO, G., ROMEO, R., CHIACCHIO, U. **1,3-Dipolar cycloadditions of acridine with nitrile oxides.** [on-line]. <http://www.arkat-usa.org/ark/jcjournal/2002/Padwa/AP-376H/376.htm>.

COSTA. D.L.B., CHANTEGREL, J., LIMA, M.C.A., ALBUQUERQUE, J.F.C., LIMA, R.M.O.C., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. **Imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées synthèse, étude structurale et activité cytotoxique.** J. Pharm. Belg., v. 50, n.1, p. 5 -10, 1995.

CRAMER, R.D., PATTERSON, D.E., BUNCE, J.D., **Comparative Molecular-Field Analysis (Comfa).1. Effect of Shape on Binding of Steroids to Carrier Proteins,** J. Am. Chem. Soc., v. 110, p. 5959-5967, 1988.

DESAI, R.C., HAN, W., METZGER, E.J., BERGMAN, J.P., GRATALE, D.F., MACNAUL, K.L., BERGER, J.P., DOEBBER, T.W., LEUNG, K., MOLLER, D.E., HECK, J.V., SAHOO, S.P. **5-Aryl Thiazolidine-2,4-diones: Discovery of PPAR Dual α/γ Agonists as Antidiabetic Agents.** Bioorg. Med. Chem. Letters, v.13, p. 2795-2798, 2003.

DEWAR, M.J.S., THIEL, W. J. Am. Chem. Soc., v. 99, p.4899, 1977. *In*: KARELSON, M., LOBANOV, V., KATRITZKY, A.R. **Quantum chemical descriptors in SAR/QSPR studies.** Chem. Rev., v. 96, n. 3, p. 1027-1043, 1996.

DEWAR M.J.S.; ZOEBISCH, E.G. **Extension of AM1 to the halogens.** Theochem., v. 180, p. 1-21, Nov. 1988.

DEWAR M.J.S.; ZOEBISCH, E.G.; HEALY, E.F.; STEWART, J.J.P. **AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model**. J. Am. Chem. Soc., v. 107, p. 3902-3909, 1985.

DEWAR M.J.S.; YUAN, Y.C. **AM1 Parameters for Sulfur**. Inorg. Chem., v. 29, n.19, p. 3881-3890, 1990.

DOBBS, K.D., HEHRE, W.J. **Molecular orbital theory of the properties of inorganic and organometallic compounds. 6. Extended basis sets for 2nd-row transito metals**. J. Comp. Chem., v. 8, p. 880-893, 1987.

DUFLOS A., BIGG D., LHOMME J., BONNAND B., **Preparation of 4-(amidomethyl)-3-(dimethylamino)acridine anticancer agents via the Ritter reaction**. Fr. Demande FR 2,716,454 (C1. C07D401/12), 25 Aug 1995, Appl. 94/1,971, 22 Feb 1994; 17 pp (Fr). In: Chem. Abs., 1996, v. 124, 117108m, p.1244.

DUNN, J.S, MCLETCHIE, N.G.B. **Experimental Alloxan Diabetes in the rat. Lacent**, v. II, p. 384-387, 1943.

EDWARD, J.T., **Thiohydantoins**. Chemistry of Org. Sulfur. Compounds Eng., v. 2, p. 287-309, 1966.

EHRlich, P. **Present status of chemotherapy**. Chem. Ber., v. 42, p. 17-47, 1909.

ESTIMATIVAS DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL 2003. Rio de Janeiro: INCA, 2003. 92p.

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

FORMAN B.M., **Activation of PPAR. Alters Expression of Specific Genes**. Cell 1995.

FORSTER, M.J. **Molecular Modelling in Structural Biology** Review. Micron, v.33, p. 365-384. 2002

FREITAS, L.C.G., **Prêmio Nobel de Química em 1998: Walter Kohn e John A. Pople**. Química Nova, v.22, n.2, 1999.

FRISCH, M.J *et al.*, **Gaussian 94**, Revision E.3, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
FUTREAL, P.A., KASPRZYK, A., BIRNEY, E., MULLIKIN, J.C., WOOSTER, R., STRATTON, M.R., **Cancer and genomics**. Nature, v. 409, p. 850 - 852, 2001.

GALE, E.A.M. **Lessons from the glitazones: a story of drug development**. Lancet, v.357, p.1870-1875, 2001.

GAMAGE, S.A., FIGGITT, D.P., WOJCIK, S.J., RALPH, R.K., RANSIJN, A., MAUEL, J., YARDLEY, V., SNOWDON, D., CROFT, S.L., DENNY, W.A. **Structure-activity relationships for the antileishmanial and antitrypanosomal activities of 1'-substituted 9-anilinoacridines**. J Med Chem., v. 40, n. 16, p. 2634 - 2642, 1997.

GANESH, V.K; BANUMATHI, S.; VELMURUGAN, D.; RAVIKUMAR, K. **Crystal and Molecular Structure of 9-metyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2,2,8,8-tetrametyl-1,8-(2H,5H)-acridine-dione**. Cryst. Res. Technol. V.34, n.7, p.929-934, 1999.

GAO, H., DENNY, W.A., GARG, R., HANSCH, C. **Quantitative structure-activity relationships (QSAR) for 9-anilinoacridines: a comparative analysis**. Chemico-Biological Interactions, v. 116, p. 157-180, 1998.

GARG, R., DENNY, W.A., HANSCH, C., **Comparative QSAR Studies on Substituted Bis-(acridines) and Bis-(phenazines)-Carboxamides: A New Class of Anticancer Agents**. Bioorg. & Med. Chem., v.8, p. 1835 -1839, 2000.

GAUDIO, A.C., ZANDONADE, E., **Proposição, Validação e Análise dos Modelos que Correlacionam Estrutura Química e Atividade Biológica**. Química Nova, v. 24, p. 658-671, 2001.

GOLBRAIKH, A., BERNARD, P., CHRÉTIEN, J.R., **Validation of protein-based alignment in 3D quantitative structure-activity relationships with CoMFA models**, Eur. J. Med. Chem., v. 35, p.123-136, 2000.

GOODFORD, P.J., **A Computational-Procedure for Determining Energetically Favorable Binding-Sites on Biologically Important Macromolecules**, J. Med. Chem., v. 28, p. 849-857, 1984.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Trad. Silva, P. *et al.*, 9ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1997. 1436p.

GREELUND, K.J., VALDEZ, R., CASPER, M.L., RITH-NAJARIAN, S., CROFT, J.B. **Prevalence and Correlates of the Insulin Resistance Syndrome Among Native Americans**. Diabetes Care, v. 22, n.3, 1999.

GREGHI, C. M., GREGHI, M. C. P. R. **O estudo da proteína de resistência múltipla às drogas (p-glicoproteína) e o desenvolvimento de drogas que possam inibir sua ação**. <http://www.terravista.pt/bilene/7547/greghi01.htm>. 2000.

GURRAM, R. M. *et al.*, **Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing thiazolidinedione Derivatives**. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 10, p. 2671-2680, 2002.

HANCSH, C., FUJITA, T., **Rho-Sigma-Pi Analysis. Method for Correlation of Biological Activity + Chemical Structure**. J. Am. Chem. Soc., v. 86, p.1616 - 1626, 1964.

HANSEN, H.C. **Nucleosides & DNA**. CHEM 553. Disponível em: <http://www.chem.ucalgary.ca/undergrad/courses/w03/chem553/dna1.pdf>, 2003.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 9a edição, 1997. 1436p.

HASEGAWA, K., ARAKAWA, M., FUNATSU, K. **3D-QSAR study of insecticidal neonicotinoid compounds based on 3-way partial least squares model.** Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, v.47, p.33-40, 1999.

HIGGINSON, J., MUIR, C., MUNOZ, N. **Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes.** Cambridge Monographs on Cancer Research, Cambridge, UK, 1992.

HIRASHIMA, A.; MORIMOTO, M.; KUWANO, E.; TANIGUCHI, E; ETO, M. **Three-Dimensional Commom-Feature Hypothesis for Octopamine Agonist 2-(Arylimino)imidazolidines.** Bioorg. Med. Chem., v.10, p.117-123,2002.

HIRASHIMA, A.; TOMITA, J.; PAN, C.; TANIGUCHI, E; ETO, M. **Quantitative Structure-Activity Studies of Octopaminergic 2-(Arylimino)thiazolidines and Oxazolidines against the Nervous System of *Periplaneta americana* L.** Biorg. Med. Chem., v.5, n.12, p.2121-2128, 1997.

HITCHINGS, G.H., ELION, G.B. **Chemical suppression of the immune response.** Pharmacol. Rev., v.15, p.365-405, 1963.

INCA. www.inca.org.br/epidemiologia/epidemiologia_do_cancer.html, 2002.

INICIATIVA DE DIABETES PARA LAS AMÉRICAS (DIA): Plan de Acción para América Latina y el Caribe 2001- 2006. Organización Mundial de La Salud, Julho 2001.

JOHNSON, T.B., SCOTT, W.M. **Research on hydantoins XXXI - a new synthesis of otyrosine.** J. Am. Chem. Soc., v.37, p. 1846 - 1856, 1915.

JOURDAN, M., GARCIA, J., LHOMME, J., **Threading Bis-Intercalation of a Macrocyclic Bisacridine at Abasic Sites in DNA: Nuclear Magnetic Resonance and Molecular Modeling Study.** Biochemistry, v. 38, p. 14205 -14213, 1999.

KARAGIANIS G., REISS J.A., **Preparation and characterization of porphirinacridine conjugates as bifunctional antitumor agents**, Aust. J. Chem., v. 48, p. 1693-1705, 1995. *In*: Chem. Abs., 124, 299486c, 1995.

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)-hydrazono]-1H-2indolinones 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.

KARELSON, M.; LOBANOV, V.; KATRITZKY, A.R. **Quantum chemical descriptors in QSAR/QSPR studies**. Chem. Rev., v. 96, n 3, p. 1027-1043, 1996.

KATRITZKY, A.R.; LAGOWSKI, J.M. *Principes de la Chimie des Composes Heterocycliques*. Paris: Gauthier-Villars Éditeur , 1968.

KIM, J.T, MARTINEZ, T.M, POLANI, D. **Bioinformatic Principles Underlying the Information Content of Transcription Factor Binding Sites**. J. Theor. Biol., v. 220, p. 529 - 544, 2003.

KING H., AUBERT R.E., HERMAN, W.H. **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections**. Diabetes Care, v. 21, n. 9, p. 1414 -1431, 1998.

KLASON, P. Chem. Ztg., V.14, P.453, 1890. *Apud*: EDWARD, J.T. **Thiohydantoins**. Brit. J. Pharmacol., v. 13, p. 350 - 356, 1958.

KNOTT, E.B. **The eletrophylic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds**. J.Chem. Soc., p.1482 - 1515, 1954.

KOCHKANYAN, R.O., ISRAELYAN, Y.U.A., ZARITOVSKII, A.N. **New method for the synthesis of azolidones**. Chem. Heterocyclic Compounds, v.1, p. 70 - 72, 1978.

KOROLKOVAS, A. **Química farmacêutica**. Ed. Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1988. 783p.

KOYAMA, H., BOUERES, J.K., HAN, W., METZGER, E.J., BERGMAN, J.P., GRATALE, D.F., MILLER, D.J., TOLMAN, R.L., MACNAUL, K.L., BERGER, J.P., DOEBBER, T.W., LEUNG, K., MOLLER, D.E., HECK, J.V., SAHOO, S.P. **5-Aryl Thiazolidine-2,4-diones as Selective PPAR γ Agonists**. Bioorg. Med. Chem. Letters, v.13, p. 1801-1804, 2003.

LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., ESHBA, N.H., KADER, O., EL-CHRBINI, E. **Potential anti-microbial: synthesis and *in vitro* anti-microbial evaluation of some 5-arylazo-thiazolidones and related compounds**. Eur. J. Med. Chem., v. 22, p. 485-489, 1987.

LADBURY, J.; HAQ, I. **Drug-DNA recognition: energetics and implications for design**. J. Mol. Recognit., v. 13, p. 188-197, 2000.

LANGMUIR, I., **Isomorphism, isosterism and covalence**. J. Amer. Chem. Soc., Easton, v. 41, p. 1543-1559, 1919.

LAVERY R., ZAKRZEWSKA K., SKLENAR H. **JUMNA (Junction Minimization of Nucleic-Acids)**. Comput. Phys. Commun., n. 91, p.135-158, 1995.

LEMPERT, K., LEMPERT-SRÉTER, M., BREUER, J., PATAKY, I., PFEIFER, K.A. **Hyndantoine, thiohyndantoine, glykocyamidine, XI Darstellung einiger 2-[dialkylamino-alkylimino]-imidazolidinone-(5)**. Berattelse, v. 95, p.2885-2895, 1962.

LEMPERT, K., ZAUER, K. **Hydantoins, thiohydantoins and glykocyamidines. XXIII. Quaternization fo 2,5-bis(methylthio)-4,4-diphenyl-4H-imidazole and the reaction the quaternary derivative with nucleophilic agents**. Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, v. 47, p.391-342, 1965.

LEVY, A.L., **Acid hydrolysis of 3-phenyl-2-thiohydantoins**. Biochem. Biophys. Acta, v. 15, p. 1120-1124, 1954.

LIBERMANN, D., HIMBERT, J., HENGL, L. La thiazolidine, poin de départ d'une synthèse de acides thiopyruviques et thioglyoxoliques substitués. Bull. Soc. Chim. Fr., p.1120 - 1124, 1948.

LIMA, M.C.A., COSTA, D.L.B., GOES, A.J.S., GALDINO, S.L., PITTA, I.R, LUUDUC, C. **Synthèse et activité antimicrobienne de dèrivés chlorobenzyl benzilidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées**. Pharmazie, v. 47, n.3, p. 182-184, 1992.

LIMA, M.T.C., **Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de 5-benzilideno-3-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-tioxo_imidazolidin-4-onas**. Dissertação de mestrado apresentada a Pós-graduação de Biotecnologia em Produtos Bioativos, Depto. de Antibióticos, UFPE: Recife, 2003.

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**. J. Med. Chem., v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

MARTIN, Y.C. **A practitioner's perspective of the role of quantitative structure-activity analysis in medicinal chemistry**. J. Med. Chem., v.24, n.3, p.229-231, 1981.

MARTINS, E.T; BARUAH, H.; KRAMARCZYK, J.; SALUTA, G.; DAY, C.S; KUCERA, G.L; BIERBACH, U. **Design, Synthesis and Biological Activity fo a Novel Non-Cisplatin-type Platinum-Acridine Pharmacophore**. J. Med. Chem., v.44, p.4492-4496, 2001;

MARTON, J., ENISZ, J., HOSZTAFI, S., TIMÀR, 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.

MCCONNAUGHIE, A.W., JENKINS, T.C., **Novel Acridine-Triazenes as Prototype Combilexins: Synthesis, DNA Binding, and Biological Activity.** J. Med. Chem., v. 38, p. 3488-3501, 1995.

MEANWELL, N.A.; ROTH, H.R.; SMITH, E.C.R.; WEDDING, D.L.; WRIGHT, J.J.K. **Diethyl 2,4-dioxomidazolidine-5-phosphonates: Horner-Wadsworth-Emmons reagents for the mild and efficient preparation of C-5 unsaturated hydantoin derivatives.** J. Org. Chem., v.56, p.6897-6904, 1991.

MENEZES, E.H., GOES, A.J.S., DIU, M.B.S., GALDINO, S.L., PITTA, I.R., LUU-DUC, C. **Synthesis and structures of substituted benzyl imidazolidinedione and chlorobenzyl thiazolidinedione compounds.** Pharmazie, v.47, p.457-458, 1992.

MONTANARI, C. A., **A Química Medicinal na próxima década.** Química Nova, v. 23, n.1, p. 134-137, 2000.

MONTANARI, C. A., BOLZANI, V.S., **Planejamento Racional de Fármacos baseado em produtos naturais.** Química Nova, v. 24, n. 1, p. 105 -111, 2001.

MONTANARI, C. A., MONTANARI, M.L.C, GAUDIO, A.C. **Aplicação Lateral em Relações Quantitativas entre Estrutura e Atividade Farmacológica, QSAR.** Química Nova, v.25, n.2, p.231-240, 2002.

MORGON, N.H. **Computação em química teórica: Informações técnicas.** Química Nova, v. 24, n. 5, p. 676-682, 2000.

MOSHER, M.D., NATALE, N.R. **The preparation of intercalating isoxazoles via a nitrile oxide cycloaddition.** J. Het. Chem., v. 32, p.779-781, 1995.

NAKAYAMA K *et al.*, **Efeitos Antihiperglicêmico do M16209, um novo inibidor da aldose redutase em ratos diabéticos e normais.** Eur. Journal of Pharmacology, v. 276, p. 77-83, 1995.

NANAN, D., WHITE, F. **Situación de los programas nacionales contra la diabetes en las Américas.** Boletín de la Organización Mundial de la Salud, n.2, 1999.

NEVES, P.J. das, COSTA, J.B.N. da, NDIYAE, P.M., CARNEIRO, J.V.de M. **TOP: Um Programa para Cálculos de Descritores Topológicos.** Rev. Univ. Fed.Rural, do Rio de Janeiro, série Ciências Exatas e da Terra, v.21,n.1, p.117 - 129, 2002.

OLIVEIRA, J.E.P. de, MONTEIRO, J.B.R., ARAUJO, C.G.S. de. **Diabetes Melito tipo 2: Terapêutica Clínica Prática.** Rio de Janeiro: Medline, 2003. 138p.

OLIVEIRA, S.M., **Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de imidazolidinas bioisósteras.** Dissertação de mestrado apresentada a Pós-graduação de Biotecnologia em Produtos Bioativos, Depto. de Antibióticos, UFPE. Recife, 2002.

PADGET K; STEWART A; CHARLTON P; TILBY M.J.; AUSTIN,C. A. **An investigation into the formation of *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA) and 6-[2-(dimethylamino)ethylamino]-3-hydroxy-7*H*-indeno[2,1-*C*]quinolin-7-one dihydrochloride (TAS-103) stabilized DNA topoisomerase I and II cleavable complexes in human leukaemia cells.** Biochemical Pharmacology, v. 60, n.6, p. 817-821, 2000.

PARKER, J. C. **Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus.** Advanced Drug Delivery Reviews, 54, p. 1173 - 1197, 2002.

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.** Oxford: Oxford University Press, 1995.

PEARLMAN D.A.; CASE D.A.; CALDWELL D.W.; ROSS W.S.; CHEATHAM T.E. III; FERGUSON D.M.; SIEBEL G.L.; SINGH C.; WEINER P.K.; KOLLMAN P.A.; **Amber 4.1**. University of California, San Francisco, CA, 1995.

PENG, G.W., MARQUEZ, V.E., DRISCOLL, J.S. **Potential central nervous system antitumor agents. Hydantoin derivatives**. J. Med. Chem., v. 18, n. 8, p. 846-849, 1975.

PERSIDIS, A. **Cancer multidrug resistance**. Nature, v.17, p. 94-95. 1999.

PETO, J. **Cancer epidemiology in the last century and the next decade**. Nature, v. 411, p.390-395, 2001.

PICLETT, L.W.; McLEAN, M. **The dissociation of hydantoin**. J. Am.Chem.Soc., v.61, p.423-425, 1939. *In*: BRANDÃO, S.S.F. **Síntese, Estrutura e Avaliação Biológica de Tiazolidinonas e Imidazolidinonas Substituídas**. Tese de Doutorado apresentada ao Doutorado em Ciências Biológicas. Centro de Ciências Biológicas, UFPE. Recife, 2000.

RANG, H.P., DALE M.M., RITTER, J.M., **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001. 703p.

ROSSI, M.H., ZELNIK, R. **Contribuição à química das imidazolidinas – Síntese de ciclanilideno-hidantoínas**. Arquivos Instituto Biológico, v.67, n.1, 2000.

SANTOS, H.F. **O conceito da modelagem molecular**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, v. 4, p. 4-5, Maio, 2001.

SAULI, M. **1-(Alkoxycarbonyl)-and 1-carbamoyl-3-arylhydantoins and- 2-thiohydantoins**. Ger. Offen., v. 2, n. 149, p. 923, 1972. *In*: Chem. Abstr. v. 77, 19647c, 1972.

SESHADRI, P.R., VELMURUGAN, D., RAJ, S.S.S., FUN, H.K. **Crystal Structure Analysis of an Acridine Dione** [on-line]. Disponível em: <http://www.hwi.buffalo.edu/ACA/ACA02/abstracts.html.2002>.

SHVAIKA, O.P., KOROTKIKH, N.I., CHERVINSKIT, A.Y., ARTEMOVL, N. **Recyclization reactions. XXV. Recrystalizations of 3-acylmethyl-2,4-thiazolidinones by the action of nucleophiles**. Zn. Org. Khim, v. 39, p. 1533-1542, 1983.

SHIPPER, E.S.; DAY, A.R. *In*: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic Compounds**. New York: John Wiley Sons, v.5, p. 254-262, 1957.

SILVA, F. S.V.C. B. da. **Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novos derivados Benzilideno-imidazolidínicos**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Doutorado em Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas, UFPE, Recife, 2001.

SILVA, T. G., **Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Novos Derivados Acridino-tiazolidínicos e Acridino-imidazolidínicos**. Tese de doutorado apresentada a Pós-graduação de Biotecnologia em Produtos Bioativos, Centro de Ciências Biológicas, UFPE. Recife, 2003.

SILVA, T.H.A. **Modelagem Molecular** *In* ANDREI *et al.* **Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular: um curso prático**. São Paulo: Manole. 2003

SILVER, G.C., SUN, J.S., NGUYEN, C.H., BOUTORINE, A.S., BISAGNI, E., HÉLÈNE, C., **Stable Triple Helical DNA Complexes Formed by Benzopyridoindole - and Benzopyridoquinoxaline-Oligonucleotide Conjugates**. J. Am. Chem. Soc., v.119, p. 263-268, 1997.

SILVERMAN R.B., **The organic chemistry of drug design and drug action**. Academic Press, San Diego, 1992.

SIMIG, G., LEMPERT, K. **A general method for the synthesis of 1-alkyl-,1-aralkyl, and 1-aryl-5,5-diphenylhydantoins and –glycocyamidines.** Tetrahedron, v. 15, n. 34, p. 2939 - 2940, 1974.

SIMIG, G., LEMPERT, K., TAMÁS, J., CZIRA, G. **The reaction of N-cyanoamines with 1-(t-butyl)-3,3-diphenylaziridinone : a general method for the synthesis of 1-alkyl-, 1-aralkyl- and 1-aryl-5,5-diphenylhydantoins and –glycocyamidines.** Tetrahedron, v. 31,n. 9, p.1195 -1200, 1975.

SKYLER, J.S. **Atlas de Diabetes [CD-ROM].** 2ed. São Paulo: Science Press Brasil. 2003.

SOHDA, T., MIZUNO, K., HIRATA, T., MAKI, Y., KAWAMATSU, Y. **Antiulcer activity of 5-benzylthiazolidine-2,4-dione derivatives.** Chem. Pharm. Bull, v. 31, n.2, p. 560-569, 1983.

SPIEGELMAN, B.M. **PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.** Diabetes; v. 47, p. 507-514,1998

SPRAQUE, J.M.; LAND, A.H.**Thiazoles and benzothiazoles.** In: ELDERFIELD, R.C. **Heterocyclic compound.** London: Jonh Wiley & Sons, v.5, p.711-716, 1957.

STEVENS, G., **My odyssey in drug discovery.** J. Med. Chem., v. 34, n.9, p. 2665 - 2670, 1991.

STEWART, J.J.P. **Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method.** J. Comput. Chem., v. 10, n.2, p. 209-220, 1989.

SUNDHOLM, N.K., SKAPTASON, J.B. **3-Aryl-2,4-thiazolidinediones.** USA, 2,510,725, June 6, 1950. *In: Chem. Abs.*, v. 44, n. 17, 8045h, sept. 1950.

TABARRINI, O., CECCHETTI, V., FRAVOLINI, A., NOCENTINI, G., BARZI, A., SABATINI, S., MIAO, H., SISSI, C. **Design and synthesis of modified quinolones as antitumoral acridones.** J. Med. Chem., v. 42, n. 12, p.2136-2144. 1999.

THOMAS, F., MICHON, J., LHOMME, J., **Interaction of a Spin-Labeled Adenine-Acridine Conjugate with a DNA Duplex Containing an Abasic Site Model**, Biochemistry, v. 38, p.1930 - 1937, 1999.

THOMAS, G. **Química Medicinal: uma introdução**. Franklin David Rumjanek. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003. 413p.

TONG, H.C., SKIDMORE, D., MAIBACH, H.I., SKINNER, W.A. **Topical mosquito repellents VIII: substituted 2-thio-4-thiazolidineones and 2,4-thiazolidinediones**. Mosquito News, v. 35, n. 1, p. 76-82, 1975.

TSUGE, O., NISHINOHARA, M., TASHIRO, M. **Compounds related to acridine. I. Condensation of acridine derivatives having active methyl group and aromatic nitroso compounds**. Bull. Chem. Soc. Japan, v. 44, n. 11, p. 1477-1485, 1963.

UNANGST, P.C., CONNOR, D.T., CETENKO, W.A., SORENSON, R.J., KOSTLAN, C.R., SIRCAR, J.C., WRIGHT, C.D., SCHRIER, D.J, DYER, R.D. **Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity**. J. Med. Chem., v. 37, n.2, p. 322 – 328, 1994.

UNANGST, P.C., CONNOR, D.T., WIACZESLAW, A., CETENKO, W.A., SORENSON, R.J., SIRCAR, J.C., WRIGHT, C.D., SCHRIER, D.J, DYER, R.D. **Oxazole, thiazole, and imidazole derivatives of 2,6-di-tert-butylphenol as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 3, n.8, p. 1729-1734, 1993.

WAYNFORT, H.B. **Experimental and Surgical Technique in the Rat**. London: Academic Press, 1980. 115-p.

WERBEL, L.M.; ELSLAGER, E.F., ISLIP, P.J., CLOSIER, M.D. **Antischistosomal effects of 5-(2,4,5- trichlorophenyl)hydantoin and related compounds**. J. Med. Chem., v. 20, n. 12, p. 1569-1572, 1977.

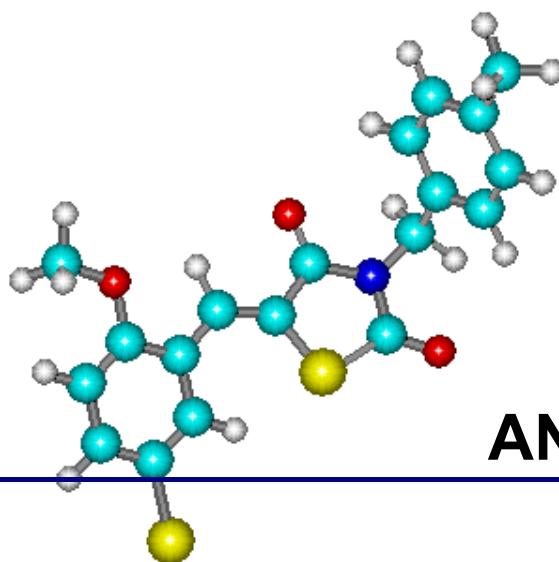
WHEELER, H.L., HOFFMAN, C. **Hydantoins: a syhthesis of phe phenylalanine and of tyrosine**. Am. Chem. J., v.45, p. 368-370, 1911.

WHO (Organização Mundial de Saúde - OMS). www.who.int. Acessado em: 11/10/2203.

WHO - Model List of Essential Drugs (EDL). 10^a edição, 1997.

WU, H. **Chemical Property Calculation through Java Script and Applications in QSAR**. Molecules, v.4, p.16-27, 1999.

YAMAGUCHI, T., MIURA, K., USUI, T., UNNO, R., MATSUMOTO, Y., FUKUSHIMA, M., MIZUNO, K., KONDO, Y., BABA, Y., KURONO, M. **Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 2-substituted 6-fluoro-2,3-dihydrospiro[4H-1-benzopyran-4,4'-imidazolidine]-2'-5'-diones**. Arzneim. Forschung./ Drug Res., v. 44, n. 3, p. 344 - 348, 1994.



ANEXOS

Synthesis and Biological Activity of Novel Acridinylidene and Benzylidène thiazolidinediones

R.H. Mourão^a, T.G. Silva^a, A.L.M. Soares^a, E.S.Vieira^a, J.N. Santos^a, M.C.A. Lima^a,
V.L.M. Lima^a, S.L. Galdino^a, J. Barbe^b and I.R. Pitta^{a*}

^a Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas
50.670-901 Recife, Brasil

^b GERCTOP – UMR CNRS 6009, Université de la Méditerranée
Faculté de Pharmacie, 13385 Marseille cedex 5, France.

Abstract: Novel compounds acridinylidene thiazolidinedione and benzylidene thiazolidinedione were synthesised by nucleophilic addition on cyanoacrylates. Some benzylidene thiazolidinediones were evaluated for their insulin sensitiser in hyperglycemic mice induit by alloxan.

Introduction

The thiazolidinadionas (TZDs) or glitazonas constitute a new group of oral hipoglicemiantes, whose mechanism of main action is the increase of the sensibility the insulin [1-2]. Studies have been telling the effect of TZDs in the metabolism of lipids, in the cellular differentiation and in some factors of cardiovascular risk [3-4]. The first of them to be described her it was the ciclitazone, which demonstrated a decrease of the glicemia in animal models, however with few clinical effects.

In 1997 it was introduced at the market the troglitazone, being removed in March of 2000 by causing hepatic toxicity. Since 1999 the rosiglitazone and pioglitazone are available in Europe as drugs of second line, restricted the combined therapy; in the United States she have been allowing your use as agents of first line in monoterapie or in combination with other drugs [5]. All the TZDs present the ring heterocyclic of the thiazolidine-2-4-dione, in that she have been accomplishing chemical modifications.

Today it is known that molecular objective of TZDs a denominated nuclear receiver is associated PPAR γ (Peroxisome Proliferator- Activated Receptor gamma) which

controls several genes involved in the adipocytes differentiation, metabolism of acids grass and in the regulation of the insulin [6].

This work describes the synthesis and the structural characterization of several derived of the series 5-benzilidene-3-(4-metilbenzil)-thiazolidine-2,4-diones substituted in the aromatic ring of the radical benzilidene and 3-benzyl-5-acridinylidene-thiazolidine-2,4-diones presenting different constituents in the ring benzilic. Some benzylidene thiazolidinediones were evaluated for their insulin sensitiser in hyperglycemic mice induit by alloxan.

Chemistry

5-Benzylidene 3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidine-2,4-diones, 3 were prepared by nucleophilic addition of 3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione 2, on selected aryl-substituted ethyl-(2-cyano-3-phenyl)-acrylates [7] according to Daboun *et al.* [8]. Synthetic pathways are portrayed in fig. 1. Thiazolidine-2,4-dione, 1 was *N*-(3)-alkylated in the presence of potassium hydroxide which leads to the thiazolidine potassium salt capable to react with benzyl or phenacyl halides in hot alcoholic medium [9]. 3-benzyl or phenacyl-thiazolidine-2,4-diones, 2, 7 were obtained in this way.

The acridinylidene thiazolidinedione derivatives 8a-d, were synthesized by nucleophilic addition of substituted thiazolidinediones, 7, on 9-[ethyl-(2'-cyano)-acrylate]-acridine, 6. Indeed, direct condensation of 9-acridinaldehyde, 5, with the substituted thiazolidinediones 7, did not led to the expected 3-benzyl-5-acridinylidene-thiazolidin-2,4-diones, 8a-d. 9-Methyl-acridine, 4, was prepared from diphenylamine with zinc dichloride in acetic acid medium according to Tsuge *et al.* [10]. Subsequently, oxidation of 4 with pyridinium chlorochromate according to Mosher *et al.* [11] gave the 9-acridinaldehyde, 5.

The condensation with ethyl cyanoacetate in the presence of piperidine in hot anh. benzene leads to the 9-[ethyl-(2'-cyano)-acrylate]-acridine 6 compound. Synthetic pathways are portrayed in fig. 2.

Benzylidene thiazolidinediones were isolated in a single isomer form. X-ray crystallographic studies and ^{13}C NMR have demonstrated the preferred *Z* configuration for 5-arylidenthiazolidinones [12]. In contrast, acridinylidene thiazolidinedione derivatives 8a-d, were isolated as isomeric mixtures. Isomers were readily identified by ^1H NMR. Actually, the ethylene proton is more deshielded in isomer *Z* than it is in isomer *E*, owing to the cis-position of exocyclic carbonyl function. The chemical displacements in the ^1H NMR,

indicated in the experimental part, belong to the Z isomer, main configuration formed in the reaction. Finally, MS data fully agree with the structure proposed.

Results and Discussion

The effect hipoglicemic and hipolipidemic, of the oral administration of the similar new tiazolidinics 3a-f, in diabetic mice induced by aloxane, they are summarized in the table 1. All the tested compositions of the series, 5-benzilidene-3-(4-metilbenzil)-tiazolidine-2,4-diones, they presented in mice with diabetes induced by aloxane an activity hipoglicemic it doses dependent, particularly for 15 days of treatment. The reduction of the levels of glucose plasmatic (PG) demonstrated by those compositions they were progressive during the treatment, mainly with the dose of 30mg/kg/dia.

After 15 days of oral treatment with the dose of 30mg/kg/dia, the composition 3c demonstrated a better biological activity in relation to the other compositions in both analyzed parameters GP (50,8%) and (TG) (58,8%). however, that composed, he/she came more toxicant, mortality rate during the treatment with both doses of 50%. The other compositions, although they have presented a smaller reduction in the levels of GP and TG, the mortality rate with the dose of 30mg/kg/dia was null or very low, tables 1 and 2. The percentile of mortality observed with the dose of 10mg/gk/dia in treated diabetic mice with 3a,b,d-f it was also low or null. The mortality observed with the dose of 10mg/kg/dia with the similar tiazolidinics the hiperglicemie it can be attributed caused by the aloxane, once the mortality rate of the treated diabetic animals with the vehicle (CMC 0,5%) they were not statistic different from these. The presence of two groups metoxi in the positions 2 and 4 of the ring benzilidene 3d reduces the activities hipoglicemic (34,6%) and hipolipidemic (46,5%) however, the composition doesn't present toxicity or be death in the concentration (30mg/kg/dia) as observed with the composition 3c substituted for just a radical metoxi. The change of position of the atom of chlorine in the ring phenyl causes an activity significant hipoglicemic ($P < 0,05$) among those composed in the dose of 30mg/kg/dia (3a 4-chlorine GP = 22,8%; TG = 48%) (3b 2-chlorine GP = 43,3%; TG = 26%). However, the activity hipolipidemic, was better with the composition 3a presenting the atom of chlorine in the position 4 of the ring. The found results demonstrate an important relationship between the substituents of the aromatic ring and the biological activity.

Rosiglitazone, drugs pattern of the rehearsal, in the dose of 10mg/kg/dia it presented an activity hipoglicemic and hipolipidemic respectively after 15 days of treatment of 36,7% and 43,3%.

The effect reducer of the glicemie of the tiazolidinediones is due your capacity to increase the action of the insulin [13,14], of improving the outlying sensibility the insulin, especially in the muscle and to reduce the hepatic production of glucose, above all the gliconeogenese [1,15].

Studies of molecular biology have been revealing that the derived antidiabetics of the tiazolidine-2,4-dione calls the isoforme PPAR (Peroxisome Proliferator - Activated Receptor), the principal regulator of the adipocytes differentiation [13].

The results obtained in that study they revealed a potent and significant effect hipoglicemic and hipolipidemic of the new ones derived of the series 5-benzilidene-3-(4-metilbenzil)-tiazolidine-2,4-diones. The results are important for investigation of the effect agonist of the series 5-benzilidene-3-(4-metilbenzil)-tiazolidina-2,4-dionas under PPAR and PPARa, as well as to analys e other biochemical parameters and to test new hiperglicemie models in animals.

Conclusion

The obtained results revealed a potent and significant effect hipoglicemic and hipolipidemic of those derived of the series 5-benzilidene-3-(4-methyl-benzil)-tiazolidine-2,4-diones. The results show the importance of the investigation of the effect agonist of these flowed under PPAR and PPARa, as well as the analysis of other biochemical parameters and the use of new hiperglicemic models in animals.

Experimental

Animals and treatment

Albino " mice were used Swiss " among 8 to 9 weeks of age, weight varying from 22 to 30g of both sexes. The animals were coming of Animalerie of the Department of Antibiotics of the Federal University of Pernambuco (UFPE), maintained in small colony in the Laboratory of animal experimentation to the temperature $25 \pm 30^{\circ}\text{C}$, with cycles clearing / darkness of 12 in 12 hours, receiving ration pattern (purine) and water " ad libitum ". The experimental protocol was approved by the local Committee of Animal Ethics. (CCB -UFPE).

All the new ones derived of the series 5-benzilidene-3-(4-methyl-benzil)-tiazolidine-2,4-diones, **3a-f**, in the concentration of 10 and 30mg/kg/dia, they were suspended in a solution of carboximetilcelulose 0,5% (CMC) and administered orally for 15 days in groups of mice " Swiss " hiperglicemics (N = 6, being three males and three females) induced by

aloxane monohydrate (80mg/kg i.v.). Samples of blood were collected of the fed animals, always in the morning between 8:00 and 10:00, in the retro-orbital plexo under light anaesthesia 1 hour after the administration of the compositions in different days of treatment (1, 3, 10 and 15 days). The glucose levels (PG) and triglyceride (TG) plasmatic were analysed using kits commercial (LABTEST - Brazil), based on enzymatic methods [16]. Groups of animals controls diabetics and normoglycemics were treated with the solution I transmit (CMC 0,5% 10mL/kg). the rosiglitazone 10mg/kg/dia was used as pattern. The effect on the glucose rate and triglyceride of the new ones composed, controls and rosiglitazone was calculated in reduction percentage, in agreement with the formula: $[(TT/OT)/(TC/OC)] \times 100$, where TT = test agreement of the day; OT = test agreement in the day zero; TC = test control of the day; OC = it controls of the day zero [17]. The animals treated diabetics with CMC 0,5% were used above as controls in the mentioned equation

Synthesis

Melting points were measured in capillary tube on Buchi (or Quimis) apparatus. Thin Layer Chromatography was performed on silicagel plates Merck 60F₂₅₄. Infrared spectra of 1% KBr pellets were recorded on a Bruker IFS66 spectrometer (or Perkin Elmer 1310 spectrometer for 3a-d). ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300 P spectrophotometer in DMSO-d₆ as solvent, with tetramethylsilane as internal standard. Mass spectra were recorded on Delsi-Nermag R 1010 C spectrometer (or HP 5897 for 8a-d). The published chemical data on 2,4,5,6 [18], have not been reported.

5-Benzylidene-3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidine-2,4-diones, 3a-h: general procedure.

A mixture of 3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione, 2, (0.59 g, 2.5 mmol) and ethyl-(2-cyano-3-phenyl)-acrylate (2.7 mmol) is refluxed for 2-6 h in absolute ethanol (20 ml) added with piperidine (0.25 ml). After cooling, precipitates are purified by column chromatography or recrystallized in suitable solvents.

5-(4-Chloro-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3a.

C₁₈H₁₄ClNO₂S, yield: 89%. Mp: 184°C. TLC benzene: ethyl acetate (95:5) R_f: 0.8. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1730, 1670, 1600, 1374, 1335, 1138, 820. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.27 (s, CH₃), 4.79 (s, NCH₂), 7.97 (s, CH), 7.17 (m, 4H benzyl), 7.63 (m, 4H benzylidene). Ms, m/z (%): 343(M⁺ 100), 344(22.2), 345(24.6), 105(96.9), 103(6).

5-(2-Chloro-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3b.

C₁₈H₁₄ClNO₂S, yield: 30%. Mp: 116°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.74. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1738, 1682, 1598, 1370, 1310, 755. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.28 (s, CH₃), 4.8 (s, NCH₂), 8.06 (s, CH), 7.16 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.23 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.51-7.54 (m, 2H benzyldiene), 7.59-7.62 (m, 1H benzyldiene), 7.64-7.67 (m, 1H benzyldiene). Ms, m/z (%): 343(M⁺ 45.1), 344(5.7), 345(8), 308(52.8), 280(5.2), 105(100), 94(7.8).

5-(4-Methoxy-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3c.

C₁₉H₁₇NO₃S, yield : 77%. Mp: 135°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.83. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1738, 1672, 1588, 1503, 1365, 1260, 820. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.28 (s, CH₃), 3.84 (s, OCH₃), 4.79 (s, NCH₂), 7.93 (s, CH), 7.16 (d, 2H benzyl, J = 8.4Hz), 7.21 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.12 (d, 2H benzyldiene, J = 9Hz), 7.61 (d, 2H benzyldiene, J = 9Hz). Ms, m/z (%): 339(M⁺ 58.3), 340(15), 341(4), 105(100).

5-(2,4-Dimethoxy-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3d.

C₂₀H₁₉NO₄S, yield: 77%. Mp: 161°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.76. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1720, 1675, 1575, 1367, 1267, 1147, 830. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.27 (s, CH₃), 3.85 (s, OCH₃), 3.9 (s, OCH₃), 4.77 (s, NCH₂), 8.06 (s, CH), 6.7 (s, 1H benzyldiene), 6.71 (d, 1H benzyldiene, J = 8.4Hz), 7.39 (d, 1H benzyldiene, J = 8.4Hz), 7.15 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.19 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz). Ms, m/z (%): 369(M⁺ 100), 370(12.7), 371(14.1), 264(29.2), 105(14.5).

5-(4-Dimethyl-amino-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3e.

C₂₀H₂₀N₂O₂S, yield: 47%. Mp: 180°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.75. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1726, 1673, 1593, 1380, 811. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.27 (s, CH₃), 3.02 (s, N(CH₃)₂), 4.77 (s, NCH₂), 8.06 (s, CH), 6.82 (d, 2H benzyldiene, J = 9Hz), 7.46 (d, 2H benzyldiene, J = 9Hz), 7.14 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.19 (d, 2H benzyl, J = 8.4Hz). Ms, m/z (%): 352(M⁺ 41.7), 353(2.1), 177(46.6), 176(34.6), 161(12), 105(100), 89(23.3), 77(37.2).

5-(4-Benzyloxy-benzylidene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3f.

C₂₅H₂₁NO₃S, yield: 58%. Mp: 157°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.86. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1736, 1677, 1593, 1263, 826. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.28 (s, CH₃), 4.79 (s,

NCH₂), 5.21 (s, OCH₂), 7.93 (s, CH), 7.15-7.21 (m, 4H benzyl, 2H benzyldiene), 7.35-7.46 (m, 5H benzyloxi), 7.61 (d, 2H benzyldiene, J = 9Hz). Ms, m/z (%): 415(M⁺ 17.3), 416(2.5), 91(100), 77(6.9).

5-(4-Fluoro-benzyldiene)-3-(4-methyl-benzyl) thiazolidine-2,4-dione, 3g.

C₁₈H₁₄FNO₂S, yield: 87%. Mp: 124°C. TLC benzene : ethyl acetate (95:5) R_f: 0.81. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1736, 1685, 1613, 1376, 1291, 680. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.27 (s, CH₃), 4.8 (s, NCH₂), 7.96 (s, CH), 7.15 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.21 (d, 2H benzyl, J = 8.4Hz), 7.33-7.38 (m, 1H benzyldiene), 7.45-7.5 (m, 2H benzyldiene), 7.56-7.64 (m, 1H benzyldiene). Ms, m/z (%): 327(M⁺ 100), 328(16.4), 329(6.6), 105(91.8), 91(4.2).

5-(5-Bromo-2-methoxy-benzyldiene)-3-(4-methyl-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione, 3h.

C₁₉H₁₆BrNO₃S, yield: 62%. Mp: 147°C. TLC *n*-hexane : ethyl acetate (70:30) R_f: 0.78. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1733, 1684, 1604, 1339, 1283, 808. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 2.27 (s, CH₃), 3.89 (s, OCH₃), 4.78 (s, NCH₂), 7.96 (s, CH), 7.15 (d, 2H benzyl, J = 8.1Hz), 7.2 (d, 2H benzyl, J = 8.4Hz), 7.14 (d, 1H benzyldiene, J = 9.3Hz), 7.53 (d, 1H benzyldiene, J = 2.4Hz), 7.65 (dd 1H benzyldiene, J = 9, 2.4Hz). Ms, m/z (%): 417(M⁺ 60), 386(7.1), 227(13), 199(11), 105(100), 91(31), 77(23.5).

3-Benzyl or phenacyl-5-acridinylidene-thiazolidine-2,4-diones, 8a-d : general procedure.

Benzyl or phenacyl thiazolidine, 7 (0.9 mmol) and 9-[ethyl-(2'-cyano)-acrylate]-acridine, 6, (0.9 mmol) are dissolved in absolute ethanol (8 ml). The solution is refluxed for 4 h in the presence of small amount of piperidine as catalyst. The precipitate obtained is filtered and washed with water. Compounds isolated are of acceptable purity and were analysed without further recrystallization.

5-Acridin-9-ylmethylene-3-benzyl-thiazolidine-2,4-dione, 8a

C₂₄H₁₆N₂O₂S, yield: 88%. Mp: 150-152°C. TLC *n*-hexane : ethyl acetate (7:3) R_f: 0.41. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1750, 1694, 1623, 1381, 1339, 1149, 761. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 4.89 (s, NCH₂), 7.41-7.4 (m, 4H benzyl), 7.39-7.34 (m, 1H benzyl), 7.72-7.66 (m, 2H acridin), 7.94-7.89 (2H acridin), 8.14 (d, 2H acridin, J = 8.4Hz), 8.24 (d, 2H acridin, J = 8.4Hz), 8.79 (s, 1H, CH). Ms, m/z (%): 396(M⁺ 4.2), 397(1.9), 305(8), 235(100), 232(26.6), 231(20.4), 91(10.1).

5-Acridin-9-ylmethylen-3-(4-fluoro-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione, 8b

C₂₄H₁₅FN₂O₂S, yield: 56%. Mp: 200-202°C. TLC *n*-hexane : ethyl acetate (7:3) R_f: 0.58. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1749, 1693, 1604, 1382, 1337, 1152, 763. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 4.88 (s, NCH₂), 7.23 (t, 2H benzyl, J = 9Hz), 7.45-7.5 (m, 2H benzyl), 7.71-7.66 (m, 2H acridin), 7.94-7.89 (m, 2H acridin), 8.14 (d, 2H acridin, J = 8.7Hz), 8.24 (d, 2H acridin, J = 8.7Hz), 8.78 (s, 1H, CH). Ms, m/z (%): 414(M⁺ 12.9), 415(4), 305(34.3), 261(19.9), 235(100), 234(44.1), 231(68.8), 191(16.9), 109(32.6).

5-Acridin-9-ylmetilene-3[2-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione, 8c

C₂₅H₁₅N₃O₅S yield: 70%. Mp: 229-230°C. TLC *n*-hexane : ethyl acetate (7:3) R_f: 0.3. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1747, 1699, 1629, 1603, 1530, 1346, 1222, 855, 761. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 5.49 (s, NCH₂), 7.77-7.71 (m, 2H acridin), 7.97-7.92 (m, 2H acridin), 8.13 (d, 2H acridin, J = 8.7Hz), 8.26 (d, 2H acridin, J = 9Hz), 8.88 (s, 1H, CH). Ms, m/z (%): 469(M⁺ 50), 470(16.2), 235(93.1), 234(30.8), 230(79.2), 150(100), 120(35.5), 104(40).

5-Acridin-9-ylmetilene-3[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-thiazolidine-2,4-dione, 8d

C₂₅H₁₅FN₂O₃S, yield: 48%. Mp: 213-214°C. TLC *n*-hexane : ethyl acetate (7:3) R_f: 0.41. IR cm⁻¹ (KBr): ν 1754, 1701, 1596, 1411, 1381, 1229, 1154, 759. ¹H NMR (δ ppm, DMSO d₆): 5.39 (s, NCH₂), 7.46 (t, 2H benzyl, J = 8.7Hz), 7.76-7.71 (m, 2H acridin), 7.97-7.91 (m, 2H acridin), 8.12 (d, 2H acridin, J = 8.7Hz), 8.26 (d, 2H acridin, J = 8.4Hz), 8.26-8.21 (m, 2H benzyl), 8.87 (s, 1H, CH). Ms, m/z (%): 442(M⁺ 20.2), 443(5.8), 235(31.5), 234(14.1), 230(40.5), 191(9.5), 123(100), 113(12.2).

Acknowledgments

The CAPES/COFECUB (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior/Comité Français d'Evaluation et de Coopération Universitaire avec le Brésil) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) are gratefully acknowledged for their support to the join research programme.

References and Notes

1. Saltiel, A.R.; Olefsky, J.M., *Diabetes* 1996, 45, 1661.
2. Jha, R.J. *Cin. Exp. Hypertens* 1999, 21, 157.

3. Law, R.E.; Meehan, W.P.; Graf, K.; Wuthric, D.A.; Coats, W. *J. Clin. Invest.* **1996**, 98, 1897.
4. Collions, AR.; Meehan, W.P.; Kintscher, U.; Jackson, S.; Wakino, S., Noh, G. et al., *Arterioscler thromb Vasc Biol.* **2001**, 21, 365.
5. Peters A L. *Am. J. Monag. Care.* **2001**, 7, 587.
6. Li, AC.; Brown, K.K.; Silvestre, M.J.; Wilson, T.M.; Palinski, W.; Glass, C.K. *J. Clin. Invest.* **2000**, 106, 523.
7. Phillips W.M.; Currie D.J., *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 3137.
8. Daboun, H.A.F.; Abdou, S.E.; Hussein M.M.; Enalgdi M.H. *Synthesis* **1982**, 502.
9. Shvaika, O.P.; Korotkikh, N.I.; Chervinskii, A.Y.; Artemov, N. *Zh. Org. Khim.* **1983**, 39, 1533.
10. O. Tsuge O.; Nishinohara M.; Tashiro M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1963**, 36, 1477.
11. M.D. Mosher, D.; Natale N.R. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 779.
12. V.L. de M. Guarda V.L.M.; Pereira M.A.; De Simone C.A.; Albuquerque J.C.; Galdino S.L.; Chantegrel J.; Perrissin M.; Beney C.; Thomasson F.; Pitta I.R.; Luu-Duc C. *Sulfur Letters* **2003**, 26, 17.
13. Lehmann, J.M.; Moore, L.B.; Smith-Oliver, T.A.; Wilkison, W.O.; Wilson, T.M.; Kliever, S.A. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 12953.
14. Peters A L. *Am. J. Monag. Care.* **2001**, 7, 587.
15. Ciaraldi, T.P.; Gilmore, A.; Olefsky, J.M.; Goldberg, M.; Heidenreich, K.A. *Metabolism* **1990**, 39, 1056.
16. Braham, D.; Trinder, P. *Analyst* **1972**, 97, 142.
17. Gurram R. M., et al., *Bioorganic & medicinal Chemistry* (2002). Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrimidinone Containing thiazolidinedione Derivatives.. 10: 2671-2680
18. Silva, T.G.; Barbosa, F.S.V.; Brandão, S.S.F.; Lima, M.C.A.; Galdino, S.L.; Pitta, I.R.; Barbe, J. *Heterocyclic Communications* **2001**, 7, 523.

Table 1 - Effect of the oral administration for 15 days in the levels and glucose and triglyceride of the new ones derived of the series 5-benzylidene-3-(4-metilbenzil)-thiazolidine-2,4-diones (doses of 10 and 30mg/kg/dia) and rosiglitazone (10mg/kg/dia) in mice hiperglicemics induced by aloxane.

Compound	Dose (mg/kg/day)	% of reduction of GP in different days of treatment				% of TG
		1st day (1h)	3rd day (1h)	10th day (1h)	15th day (1h)	
						15th day
3a	10	4,1	11,7	17,3	18,7	21,8
	30	1,5	7	18,5	22,8	48
3b	10	0,5	10	10,3	19,2	14,8
	30	8,7	12,5	24,5	43,3	26,1
3c	10	3,8	0,93	24,3	20,6	37,6
	30	16,5	21,3	28,6	50,8	58,8
3d	10	NE	NE	17	21,8	39,7
	30	9,1	16,6	30,2	34,6	46,5
3e	10	3,4	NE	23,2	14,9	7,8
	30	10,4	12,4	23,4	40,8	44,1
3f	10	NE	6,7	11,4	9,3	21,8
	30	8,3	NE	14,3	20,2	32,9
Rosiglitazone	10	22,6	24,5	22,5	36,7	43,3

The values represent the averages $\pm$ S.E. for groups of 6 animals each, being 3 males and 3 females.

PG = glucose plasmatic; TG = TRIGLICERIDE PLASMATIC; NE = he/she doesn't have effect; 1:00. = one hour after the administration of the composition. Reduction percentage was calculated in agreement with the formula: $1 - [(TT/OT)/(TC/OC)] \times 100$, where: TT = agreement of the day; OT = agreement of the day zero; TC = test control of the day; OC = it controls of the day zero. Group control animals with diabetes induced by aloxane and agreements with vehicle (CMC 0,5%).

Table 2 - Effect of the oral administration of the derived new tiazolitinediones (10 and 30mg/kg/day) and rosiglitazone (10mg/kg/day), under the corporal weight and mortality in diabetic mice induced by aloxane.

Group	Dose	Weight corporal		% of mortality	
Experimental	(mg/Kg)	Initial	Final	% of corporal loss	
Normoglicêmic	-	27,0±1,0	28,5±1,7	-	0
Diabetic	CMC 0,5% - 10ml/Kg	25,2±0,8	22,4±2,6	11,1	20
3a	10	25,3±0,6	23,3±1,4	7,9	0
	30	28,0±0,8	24,9±1,1	11	16,6
3b	10	26,4±0,4	26,2±0,8	0,75	20
	30	25,0±0,9	21,1±0,6	15,6	14,2
3c	10	21.3±0.7	21.7±1.6	-	50
	30	26,4±1,2	22,7±2,0	14	50
3d	10	27.9±2.8	23.3±2.7	16,4	16.6
	30	24,0±0,8	21,3±1,5	11,2	0
3e	10	22.7±1.5	20.2±0.9	11	16.6
	30	24,4±0,7	21,9±0,7	10,2	0
3f	10	29.1±3.4	27.2±3.0	6,5	0
	30	25,3±0,4	24,0±0,9	5,1	0
Rosiglitazone	10	26,5±0,4	27,4±1,3	-	16,6

The values represent the averages ± S.E. for groups of 6 animals each, being 3 males and 3 females.

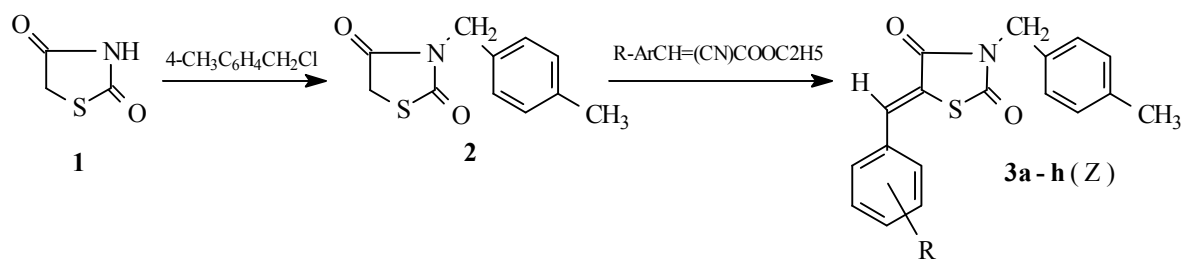


Fig. 1 Synthetic pathways of benzylidene thiazolidinediones

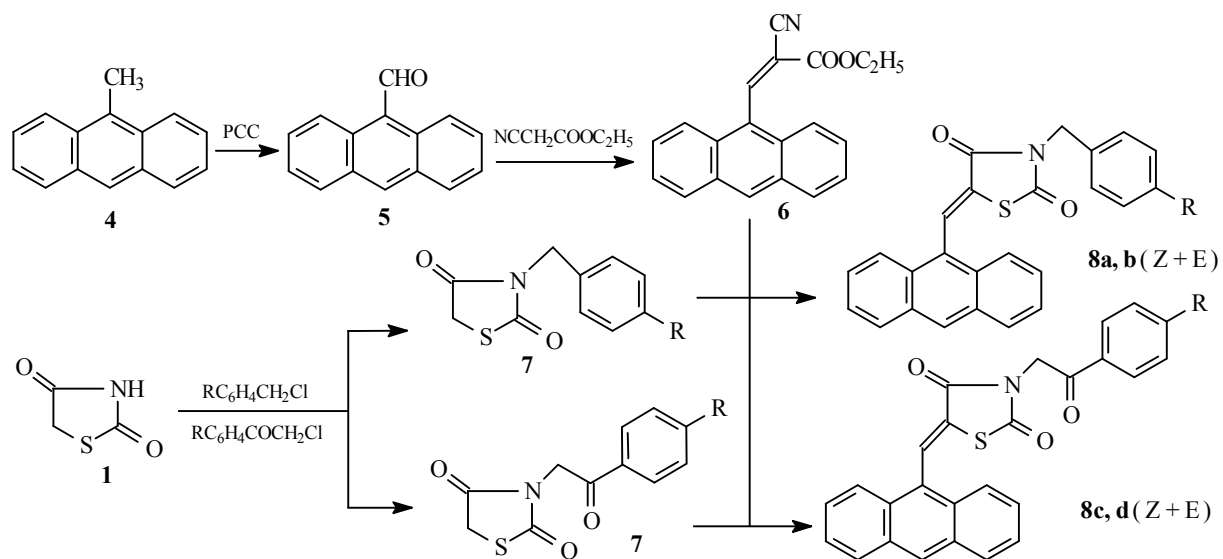


Fig. 2 Synthetic pathways of acridinylidene thiazolidinediones