

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

VALMIR FERREIRA DE SOUSA NETO

**NOVAS IMIDAS DERIVADAS DE SAFROL: ESTUDO ANTIBACTERIANO E
COMPUTACIONAL PARA VERIFICAÇÃO DE PROPRIEDADES
FARMACOCINÉTICAS**

Cuité/PB
2016

VALMIR FERREIRA DE SOUSA NETO

**NOVAS IMIDAS DERIVADAS DE SAFROL: ESTUDO ANTIBACTERIANO E
COMPUTACIONAL PARA VERIFICAÇÃO DE PROPRIEDADES
FARMACOCINÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação de Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande
– UFCG/CES como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis

Cuité/PB

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S725n Sousa Neto, Valmir Ferreira de.

Novas imidas derivadas de safrol: estudo antibacteriano e computacional para verificação de propriedades farmacocinéticas. / Valmir Ferreira de Sousa Neto. – Cuité: CES, 2016.

49 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientador: Dr. José Alixandre de Sousa Luis.

1. Imidas cíclicas. 2. Safrol. 3. Atividade biológica. 4. Química computacional. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 54:004

VALMIR FERREIRA DE SOUSA NETO

**NOVAS IMIDAS DERIVADAS DE SAFROL: ESTUDO ANTIBACTERIANO E
COMPUTACIONAL PARA VERIFICAÇÃO DE PROPRIEDADES
FARMACOCINÉTICAS**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande UFCG/CES, como requisito à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 03/03/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^oDr José Alixandre de Sousa Luis
(Orientador)

Prof^aDr^a Igara Oliveira Lima

Prof^aDr^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

Dedico esse trabalho a Deus, meu porto seguro.

À minha família, em especial aos meus pais,
por todo carinho, incentivo, paciência e apoio
em todos os momentos desta longa caminhada
que muitas vezes abdicaram de seus sonhos
para realizar os meus.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre comigo, me dando forças para superar os desafios que encontrei durante esses cinco anos de estudo e por tudo que conquistei até hoje.

À minha mãe, Maria do Carmo, que sempre foi meu referencial de ética, esforço, carinho, dignidade e dedicação. Meu porto seguro que sempre me acalmou quando eu pensava em baixar a cabeça.

A meu pai, Rafael Abrantes, que fez o possível e o impossível para que eu tornasse esse grande sonho em realidade.

À minha namorada Jesyka Taís, por todos esses anos que estive ao meu lado compartilhando bons e maus momentos, por todo amor, carinho e paciência.

À minha família, que sempre esteve presente quando precisei, me incentivando a alcançar meus objetivos. À minha avó Maria das Neves e a minha irmã Gabrielly Abrantes que mesmo longe sempre estavam me apoiando.

À minha tia Francisca das Graças (*in memoriam*) que se foi durante essa minha caminhada, e que independente de onde esteja ou em qual plano esteja torce por meu sucesso pessoal e profissional.

Aos meus amigos, parceiros e companheiros de casa, Michel Perone, Wendeberto Soares, Guilherme Vieira, Gustavo Nunes, Kaltz Victor, Fernando Azevedo e Lucas Barboza, que durante todos esses anos foram capazes de compreender as diferenças, as alegrias e tristezas, e que de alguma forma me incentivaram, me ajudaram e tornaram os meus dias mais alegres. Vocês sempre serão sempre meus irmãos.

Ao pessoal da minha turma em especial Douglas Andrade, Pedro Ivo, Edilberto Alves, Haddlley Hamon e Irajá Martins pela amizade e companheirismo e por esses anos inesquecíveis de convivência, estudos e momentos eternizados, tornando a vida acadêmica mais leve e repleta de saudades já existentes em mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis, pela grande sabedoria e paciência, que destinou muito do seu tempo me orientando desde o PIVIC até o TCC. Obrigada pelos ensinamentos, atenção, paciência e dedicação ao longo deste trabalho.

Á Professora Julia Beatriz pelos momentos de auxílio e por toda a tranquilidade e paciência transmitida sempre que requisitada, e a Professora Igara Lima pela disponibilidade e por ter cedido parte de sua equipe para que o trabalho fosse desenvolvido, a vocês duas meu muito obrigado. A aluna Raqueline Maiara Costa Bezerra Cavalcanti por me auxiliar durante o trabalho.

A todos os professores do curso de Farmácia, que foram os maiores responsáveis por eu estar concluindo esta etapa da minha vida, por me proporcionar o conhecimento no processo de formação profissional.

RESUMO

As imidas cíclicas têm sido alvo de vários estudos, pois se destacam por apresentarem uma ampla diversidade de atividades biológicas, tais como: antifúngica, antibacteriana e inseticida. Neste trabalho objetivou-se estudar algumas imidas cíclicas obtidas, fazer sua análise computacional e estudos de suas atividades antibacterianas e determinação de algumas propriedades farmacocinéticas *in silico*. No estudo foram utilizados cinco compostos: 1-(19-Bromo-18-nitrofenil)-11,12-metilenodioxo-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Br); 1-Benzil-11,12-metilenodioxo-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Bz); 11,12-Metilenodioxo-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-ácido anidrido dicarboxílico (NII-OO); 1-(11,12-metilenodioxo-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para-benzosulfonilamina (NII-SO₂); e 1-(19-Fluoro-18-nitrofenil)-11,12-metilenodioxo-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-F). No estudo de atividade antibacteriana contra *E. coli*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae* nenhum dos compostos mostrou-se eficiente. Para avaliação das propriedades farmacocinéticas das imidas cíclicas, realizou-se um estudo computacional (*in silico*) por meio dos programas OSIRIS Property Explorer e Molinspiration. O estudo *in silico* mostrou que todos os compostos atenderam às regras de Lipinski. Os estudos mostraram também que todas as imidas testadas estão aptas a serem administradas por via oral. Os valores positivos de *drug-score* e *drug-likeness* indicam que as moléculas contêm predominantemente grupos farmacofóricos, que são usualmente encontrados em produtos farmacêuticos. As imidas não apresentaram risco de toxicidade, com exceção de NII-Br que mostrou potencial mutagênico, entretanto a avaliação *in silico* da toxicidade não extingue a necessidade dos testes toxicológicos tradicionais. Analisando os scores de bioatividade, concluiu-se que os receptores acoplados à proteína G mostraram-se como possíveis alvos biológicos para o composto NII-Bz; o composto NII-Br mostrou-se como um possível inibidor de protease; e o NII-SO₂ como um inibidor enzimático. Os dados teóricos obtidos no estudo apontam algumas das imidas cíclicas testadas como potenciais candidatas a novos fármacos.

Palavras-chave: Imidas cíclicas. Safrol. Atividade biológica. Química computacional.

ABSTRACT

The cyclic imides have been the subject of several studies, for stand out for having a wide variety of biological activities, such as antifungal, antibacterial and insecticide. This work aimed to study some cyclic imides obtained, making their computational analysis and study of its antibacterial activities and determination of some pharmacokinetic properties in silico. In the study five compounds were used: 1- (19-bromo-18-nitrophenyl) -11,12 methylenedioxy-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydronaphthalene-2,15-dicarboxyimide (NII-Br); 1-Benzyl-11,12-methylenedioxy-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydronaphthalene-2,15-dicarboxyimide (NII-Bz); 11,12-methylenedioxy-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydronaphthalene-2,15-dicarboxylic acid anhydride (NII-OO); 1- (11,12-methylenedioxy-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydronaphthalene-2,15-dicarboxyimide) -para-benzosulfonilamine (NII-SO₂); e 1- (19-fluoro-18-nitrophenyl) -11,12 methylenedioxy-5-methyl-3,4,5,6-tetrahydronaphthalene-2,15-dicarboxyimide (NII-F). In the study of antibacterial activity against *E. coli*, *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* none of the compounds was effective. To evaluate the pharmacokinetic properties of the cyclic imides, there was a computational study (in silico) through OSIRIS Property Explorer and Molinspiration programs. The in silico study showed that all compounds met the rules of Lipinski. Studies also show that all tested imides are suitable to be administered orally. Positive values of drug-score and drug-likeness indicate that the molecules contain predominantly pharmacophoric groups which are commonly encountered in pharmaceuticals. Imides no risk of toxicity, with the exception of NII-Br showed that mutagenic potential, however the assessment in silico toxicity does not extinguish the need for traditional toxicological testing. Analyzing the bioactivity scores, it is concluded that the G protein-coupled receptors were shown to be potential biological targets for NII-Bz compound; the NII-Br compound was as a possible protease inhibitor; and NII-SO₂ as an enzyme inhibitor. The theoretical data obtained in the study indicate some of cyclic imides tested as potential candidates for new drugs.

Keywords: cyclic imides. Safrole. Biological activity. Computational chemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Principais grupos funcionais utilizados para síntese de imidas cíclicas.	19
Figura 2: Estrutura molecular das imidas cíclicas	20
Figura 3: Estrutura molecular da Talidomida.....	20
Figura 4: Estruturas moleculares das imidas cíclicas usadas na terapia contra o câncer	21
Figura 5: Estrutura moleculas da aminogluterimida.....	22
Figura 6: Substâncias utilizadas para os testes antimicrobianos com as imidas cíclicas:	25
Figura 7: Coloração de gram das cepas bacterianas:	26
Figura 8: Estrutura química do Safrol.	27
Figura 9: : Estrutura química do NII-Br.	28
Figura 10: Estrutura química do NII-Bz.....	28
Figura 11: Estrutura química do NII-OO.	29
Figura 12: Estrutura química do NII-SO2.	30
Figura 13: Estrutura química do NII-F.	31
Figura 14: Plataforma do site Molinspiration.....	32
Figura 15: Plataforma do site OSIRIS.....	32
Figura 16: Análise computacional da molécula NII-F por meio do OSIRIS.	38
Figura 17: Processo de derivação do safrol.	41
Figura 19: Site molinspiration exibindo a análise de bioatividade de uma molécula.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-Bz. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. 35	35
Tabela 2: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-SO ₂ . Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. 36	36
Tabela 3: Tabela 5.3.2 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (DMSO) de NII-BR. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. 37	37
Tabela 4: Propriedades moleculares calculadas para as imidas cíclicas através dos programas OSIRIS Property Explorer e Molinspiration. 39	39
Tabela 5: Relação entre as moléculas e a possibilidade de ligação com sítios alvo..... 45	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Absorção oral
DL	<i>Drug-likenes</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DS	<i>Drug-score</i>
HBA	Número de átomo aceptores de Hidrogênio
HBD	Número de átomos doadores de Hidrogênio
LBPS	Laboratório de Síntese Orgânica e Bicombustíveis
logP	Coefficiente de partição
mL	Mililitros
mmol	Milimol
NII-Br	1-(19-Bromo-18-nitro-fenil)-11,12- metilenodioxí- 5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida
NII-Bz	1-Benzil-11,12-metilenodioxí-5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida
NII-F	1-(19-Fluoro-18-nitro-fenil)-11,12- metilenodioxí- 5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida
NII-OO	11,12-Metilenodioxí-5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno – 2,15 – ácido anidrido dicarboxílico
NII-SO ₂	1-(11,12-metilenodioxí-5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para- benzossulfonilamina
PF	Ponto de fusão
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RMN	Ressonância magnética nuclear
TPSA	Área de superfície polar topológica
UFMG	Universidade Federal de Campina Grande
UFPB	Universidade Federal da Paraíba

SÚMARIO

1	– INTRODUÇÃO	15
2	– OBJETIVOS	17
2.1	– Geral.....	17
2.2	– Específicos	17
3	– REFERENCIAL TEÓRICO	18
4	– MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1	– <i>Material</i>	25
4.1.1	Reagentes e Solventes	25
4.1.2	Substâncias Utilizadas.....	25
4.1.3	Cepas Bacterianas	26
4.2	– <i>Métodos</i>	26
4.2.1	Obtenção do safrol	26
4.2.2	Derivação do safrol	27
4.2.3.1	– Preparação do 1-(19-Bromo-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi- 5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiilida (NII-Br): (Figura 9)	27
4.2.3.2	– Preparação do 1-Benzil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Bz): (Figura 10)	28
4.2.3.3	– Preparação do 11,12-Metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6- tetrahidronaftaleno – 2,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-OO): (Figura 11)	29
4.2.3.4	- Preparação do 1-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6- tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para-benzosulfonilamina (NII-SO ₂): (Figura 12).....	29
4.2.3.5	– Preparação do 1-(19-Fluoro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi- 5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiilida (NII-F): (Figura 13)	30
4.3	– <i>Análise Computacional</i>	31
4.4	– <i>Determinações da Concentração Inibitória Mínima (CIM)</i>	33
5	– RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	– <i>Dados Espectroscópicos das Imidas testadas</i>	34
5.2	– <i>Determinação de parâmetros farmacocinéticos in sílico</i>	38

5.3 – <i>Processo de derivação do safrol</i>	40
5.4 – <i>Análises Toxicológicas das Amostras</i>	41
5.5 – <i>Análises Microbiológicas das Amostras</i>	44
5.6 – <i>Possíveis utilizações</i>	44
6 – CONCLUSÃO	47
7 – REFERÊNCIAS	48

1 – INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica vem passando por um momento especial na sua história, marcado por muitas transformações oriundas das inovações científicas e tecnológicas. Os tradicionais modelos, baseados principalmente em Biologia e Química básica, estão gradualmente dando espaço a novos paradigmas fundamentados na integração de um conjunto de especialidades atuando em caráter multidisciplinar (CAPRINO et al., 2006). Com base nisso a Química Medicinal cada dia mais ganha espaço, possibilitando um desenvolvimento rápido e necessário para os problemas existentes nos dias atuais.

Hoje em dia o conhecimento e a disponibilidade de materiais e metodologias elucidadas são bem maiores do que há cerca de 14 anos, levando em consideração esse desenvolvimento a síntese orgânica tem se destacado e se tornado a melhor e mais promissora fonte de novos medicamentos. A busca de novos fármacos oriundos de compostos sintéticos tem originado estudos que sempre vêm buscando substâncias próximas do ideal, ou seja, com menos efeitos colaterais e de baixa toxicidade e é claro um maior efeito curativo.

Para esse desenvolvimento de novas moléculas que possam ser caracterizadas como candidatas a novos fármacos, é necessária a conciliação da Química Medicinal com a Farmacologia, o que permitirá novas descobertas e com isso disponibilizando para o mercado novos medicamentos para a indústria farmacêutica.

Um grupo de compostos com várias atividades biológicas é o das imidas cíclicas, as quais apresentam uma grande classe de compostos obtidos por síntese orgânica incluindo várias subclasses, dentre elas as maleimidas, succinimidas, glutarimidas, ftalimidas e naftalimidas, bem como seus respectivos derivados (HARGREAVES et al., 1970). Por serem eletronicamente neutras de natureza hidrofóbica, atravessam com facilidade as membranas celulares, levando assim aos efeitos farmacológicos importantes destas imidas, como atividades antiinflamatórias, antitumorais, antimicrobianas dentre outras, as quais podem estar relacionadas ao tamanho e características dos grupos presentes no anel imídico, os quais podem ser passíveis de alteração das moléculas modificando a sua atividade (CECHINEL et al., 2003).

Nos últimos anos, as imidas cíclicas têm ressurgido e atraído a atenção de cientistas, devido principalmente aos seus vastos potenciais terapêuticos, essa classe ainda está sendo

bastante estudada devido a sua alta aplicabilidade (MACHADO et al., 2005; FURGESON et al., 2006).

O safrol é um fenil éter volátil encontrado naturalmente nos óleos essenciais de Canela-de-sassafrás (*Ocotea cymbarum*), pimenta longa (*Piper hispidinervum*) e outras espécies vegetais. Trata-se de um líquido viscoso composto por um anel aromático substituído por um padrão catecólico na forma de um grupo acetal, chamado de metilenodioxibenzeno, e uma ligação dupla não conjugada ao anel aromático, numa cadeia de três carbonos. Neste sistema todos os átomos de carbono podem ser eficiente e regioseletivamente funcionalizados, apresentando certa toxicidade. De aroma canforáceo, é utilizado na fabricação de inseticidas biodegradáveis, de cosméticos e de produtos farmacêuticos (AZAMBUJA, 2011).

As imidas utilizadas foram obtidas através de síntese orgânica que será detalhada na metodologia. Foram utilizadas cinco amostras denominadas por códigos específicos. São elas: NII-Bz, NII-SO₂, NII-Br, NII-OO e NII-F. Todas obtidas a partir do Isosafrol com derivações estruturais.

Quando se leva em consideração a grande importância medicinal das imidas cíclicas e de seus derivados, bem como os excelentes resultados encontrados em publicações que continuam em constante atualização, pretende-se estudar a atividade de algumas imidas cíclicas derivadas do safrol e verificar as possíveis propriedades farmacocinéticas e farmacológicas dessas substâncias.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Geral

Estudar atividades antibacterianas de algumas imidas cíclicas obtidas, desenvolver uma análise computacional, e determinar de algumas propriedades farmacocinéticas e farmacológicas *in silico*.

2.2 – Específicos

- o Avaliar a atividade antibacteriana das imidas cíclicas;
- o Utilizar estudos computacionais (OSIRIS e Molinspiration) para determinação das propriedades farmacocinéticas e farmacológicas das imidas cíclicas;
- o Analisar parâmetros como o LogP, TPSA, DS e DL;
- o Identificar possíveis sítios de ação das imidas cíclicas.

3 – REFERENCIAL TEÓRICO

A Química Medicinal tem evoluído significativamente nos últimos anos, sendo uma área de extrema importância quando se procura desenvolver novos fármacos. Neste contexto, vale ressaltar que a síntese orgânica é a principal fonte de medicamentos, correspondendo a cerca de 75% do total de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico, sendo o farmacêutico além de fundamental para o desenvolvimento de novos composto o responsável pela busca e desenvolvimento tanto de novas técnicas como de novos compostos com diversas atividades. São muitas as classes de compostos orgânicos que se inserem nesta categoria, incluindo as imidas cíclicas. As imidas cíclicas contém o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^*)-\text{CO}-$, sendo R^* um hidrogênio, grupo alquila ou arila. Possuem diferentes propriedades farmacológicas, tais como sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas, carcinostáticas e antimetabólicas, além de outras importantes atividades biológicas, principalmente como bactericidas, fungicidas e inseticidas (ANDRICOPULO et al., 1998).

Dentre as distintas estratégias empregadas para a admissão de novos fármacos na terapêutica, as modificações moleculares se revelam promissoras. Estas consistem na transformação química de moléculas conhecidas, com a finalidade de aumentar a eficácia e segurança, assegurando, deste modo, um melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico (LUCIO NETO, 2011).

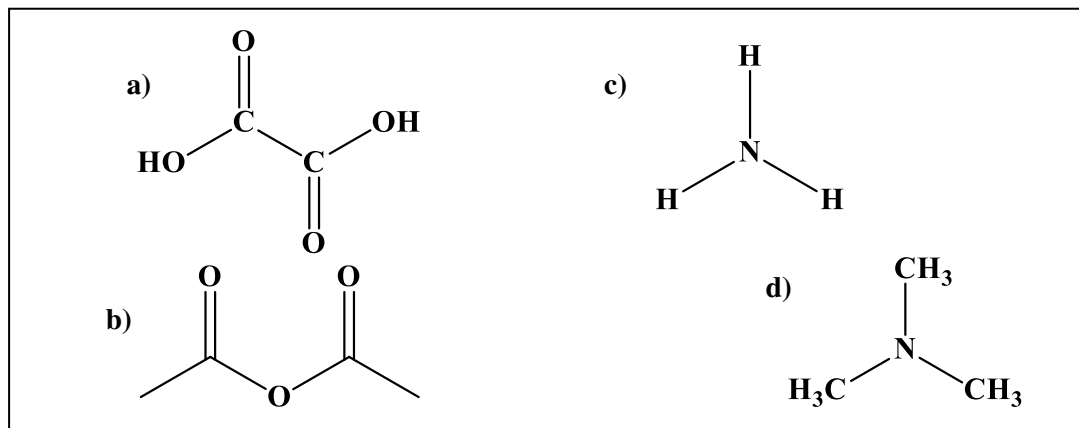
Nos tempos atuais, uma alternativa de produção de novos fármacos surgiu com o safrol que é um alilbenzeno natural de distribuição ampla no reino vegetal. É encontrado em espécies das famílias *Aristolochiaceae*, *Lauraceae* e *Piperaceae* que se pode encontrá-lo armazenado em quantidades apreciáveis. Ocorre como principal componente do óleo essencial de *Sassafras albidum* (Nuttal), uma Laurácea encontrada na região oriental dos Estados Unidos. Outra espécie de Laurácea, a *Ocotea pretiosa* (Nees.), é bastante abundante no vale do rio Itajaí-Açú, no estado de Santa Catarina, cujo óleo se extrai por arraste a vapor de seu caule e lenho, cujo teor na *Sassafras albidum* é superior a 90% em relação *Ocotea pretiosa* (COSTA, 1999).

Aliado a isso pode-se utilizar diversas técnicas da Química Medicinal para produção de derivados ativos, levando em consideração o safrol uma das alternativas mais utilizadas

frente a sua estrutura é a utilização de imidas cíclicas que são de fácil obtenção e tendo os mecanismos de produção elucidados. Usando então isso como ponto chave para sua utilização já que dessa forma facilita a sua utilização junto ao safrol.

As imidas cíclicas são moléculas que podem ser obtidas através da síntese orgânica resultantes da reação entre ácidos dicarboxílicos ou anidridos e aminas ou amônias com liberação de água (HARGREAVES, 1970).

Figura 1: Principais grupos funcionais utilizados para síntese de imidas cíclicas.

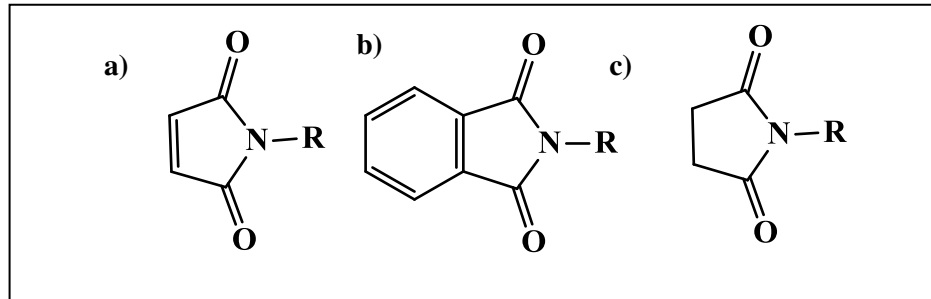


Legenda: a)Ácido Dicarboxílico; b)Ácidos anidridos; c)Amônias; d) Aminas.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Apresentam como estrutura geral: (- CO-NR-CO-), onde o R pode ser um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou arila, sendo a maioria desses compostos constituídos por um sistema cíclico com menos de sete átomos de carbono (NUNES, 1986). Elas se dividem em várias subclasses representadas na figura 2 sendo elas: maleimidas (a), succinimidas, glutarimidas(c), ftalimidas (b), naftalimidas e demais derivados. Esses compostos são assim nomeados por serem obtidas a partir de anidrido maléico, anidrido succínico, anidrido glutárico, anidrido ftálico e anidrido 1,8-naftálico, respectivamente. Muitos derivados das imidas cíclicas são responsáveis por uma série de atividades biológicas motivando o estudo para possíveis usos terapêuticos (HARGREAVES et al., 1970).

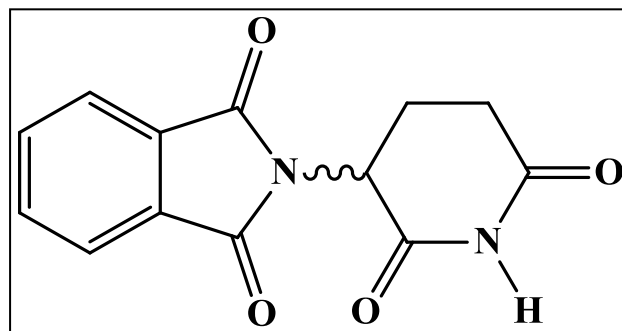
Figura 2: Estrutura molecular das imidas cíclicas



Legenda: a) Maleimidas; b) Ftalimidas; c) Glutarimidas
Fonte: Elaborado pelo autor.

Um exemplo já conhecido de imida cíclica é a talidomida, cujos efeitos são conhecidos há muito tempo. Mesmo com os efeitos adversos acontecidos no passado, estudos evidenciaram a utilidade desta molécula para o tratamento de diversas patologias (SINGHAL et al., 1999), inclusive de tumores sólidos, por interferirem na angiogênese – formação de novos vasos sanguíneos (FOLKMAN, 1990;).

Figura 3: Estrutura molecular da Talidomida



Fonte: Elaborado pelo autor.

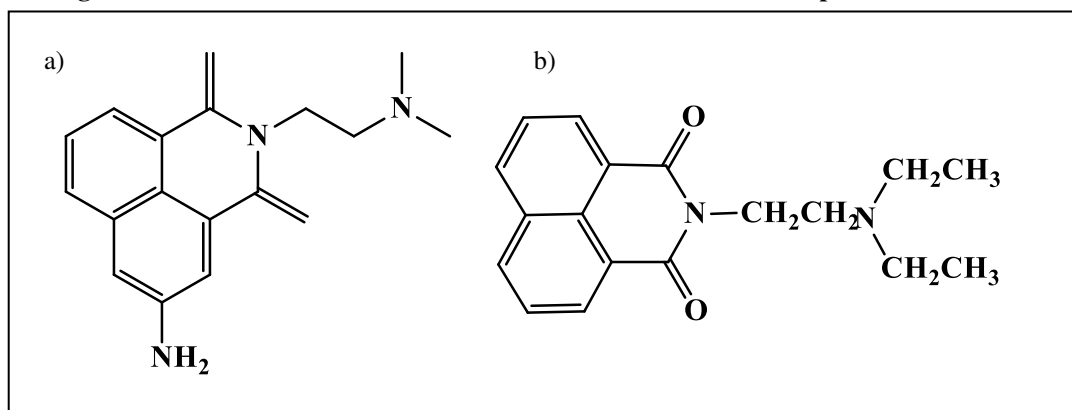
Essas imidas cíclicas apresentam diversas atividades biológicas dentre elas podem ser citadas as atividade antifúngica, antibacteriana e inseticida (CECHINEL FILHO et al., 2003). Os potenciais terapêuticos das imidas cíclicas têm motivado o estudo dessa classe de compostos. Esse interesse coincidiu com a descoberta do alcalóide natural filantimida, que é um derivado da glutarimida isolado das partes aéreas do Sarandi (*Phyllanthus sellowianus*), planta nativa do sul do Brasil, sendo também um dos exemplos de imidas cíclicas de origem natural (TEMPESTA et al., 1988). Este composto mostrou atividade

antimicrobiana, antiespasmódica. As atividades antifúngicas de N-arilmaleimidias, N-alquilfenil-3,4-dicloromaleimidias, N-alquilarilmaleimidias, N-alquilfenilmaleimidias e 2-morfolino-N-etilfenilsuccinimida estão relacionadas às suas características estruturais, pois o tamanho da cadeia carbônica e do grupo substituinte no anel fenílico influenciam na atividade biológica modificando sua eficácia (CECHINEL FILHO, 1995; LIMA et al., 1999). A presença da dupla ligação no anel imídico é de grande importância na efetividade antifúngica das maleimidias (NUNES, 1986).

Vários estudos comprovaram o efeito fungicida de N-arilmaleimidias e compostos relacionados. Vários análogos sintéticos da filantimida mostraram efeito antimicrobiano contra algumas espécies de bactérias, as quais colonizam o trato urinário com maior frequência, além de possuir uma considerável atividade antiespasmódica e analgésica (CECHINEL FILHO et al., 1995, 1996).

Muitas imidas cíclicas apresentam ação como quimioterápicos antitumorais comprovados (CECHINEL FILHO et al., 2003). Muitas já são usadas na terapia oncológica, devido algumas naftalimidias apresentarem atividade citostática, citando como exemplo a mitonafida, que apresenta atividade sobre diversos tipos de tumores e a amonafida, que possui ação sobre adenocarcinoma de próstata e mama (ASBURY et al., 1994; TORRES SUÁREZ & CAMACHO, 1994).

Figura 4: Estruturas moleculares das imidas cíclicas usadas na terapia contra o câncer



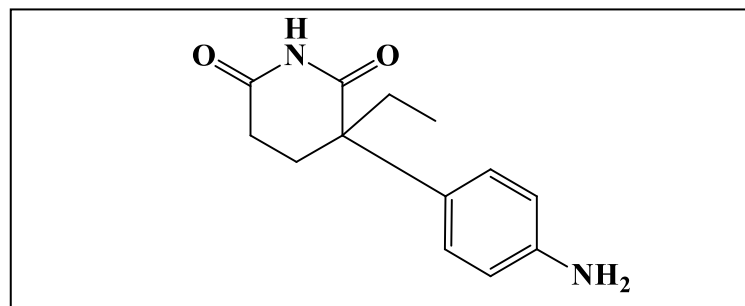
Legenda: a) Amonafida; b) Mitonafida.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A amonafida tem ótima ação, usada com sucesso em paciente com Leucemia do grupo B (BRAÑA et al., 1995) e em pacientes com câncer de mama com metástase avançada mostrando sua eficácia frente a este tumor (COSTANZA et al., 1995)

Uma estrutura imídica utilizada na terapêutica por suas atividades antineoplásicas é a aminogluterimida (Imagem 5), conhecida comercialmente por Orimeten® e Cytadren. Quimicamente é denominada de 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidinadiona e além de ser utilizada para carcinomas metastatizante de mama e de próstata, também é considerado um fármaco de escolha no tratamento da síndrome de Cushing, devido a este fármaco inibir a esteroidogênese (SWEETMAN, 2007). A partir dele já foram desenvolvidos estudo de derivação molecular para busca de novas estruturas com atividades semelhantes.

Figura 5: Estrutura moléculas da aminogluterimida.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Mesmo com a grande disponibilidade de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos no mercado, ainda é alta a busca por novas moléculas com menos efeitos colaterais. Nos últimos anos foram relatadas algumas estruturas imídicas contendo um grupo arilpiperazina de cadeia longa unido ao nitrogênio da imida, com atividade serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, com ação ansiolítica e antidepressiva (KELLER et al., 2005).

Muitos estudos vêm sendo realizados, por farmacêuticos, químicos e bioquímicos, acerca das preferências conformacionais de moléculas, ou seja, o modo como a molécula tende a ficar mais estável e menos suscetível a quebra ou possíveis ataques, este interesse esta relacionado com a influência da estereoquímica na reatividade de moléculas em certas reações. Quando avaliadas as porcentagens e a energia das conformações é possível fazer previsões mais detalhadas sobre a reatividade e estereoquímica em reações, bem como a interação possível com sítios ativos de outras moléculas é possível prever assim a

sua atividade, preferência de interação ou reatividade dependendo do meio que se pretenda utilizar (SMITH et al., 2007).

Os cálculos teóricos computacionais permitem a investigação das conformações e interações intramoleculares presentes em sistemas modelos, desde os mais simples, como o propano ou butano, até compostos mais complexos, como carboidratos, proteínas, dentre outros, tornando-se importantes para a compreensão dos efeitos que possam vir a influenciar na estabilidade conformacional das moléculas. A escolha do método computacional para desenho e análise das estruturas é feita de forma que o programa utilizado supra todas as necessidades da pesquisa favorecendo o seu uso para uma melhor elucidação das possíveis atividades e possíveis utilizações para que o estudo não seja algo empírico e sim baseado em uma informação prévia.

Dentre os programas utilizados para a análise computacional se tem como exemplos o 'Molinspiration', o 'ChemBioDraw e o 'Osiris' todos sites que permitem a elucidação de moléculas exibindo possíveis atividades, reatividade, estabilidade e possíveis sítios de ação das moléculas sejam elas quais forem, também permitem o desenho de moléculas empíricas para análise estrutural.

Levando em consideração os parâmetros que vão ser expostos e analisados é possível citar o *LogP*, que é um parâmetro frequentemente usado em estudos de QSAR como medida quantitativa da lipofilicidade de compostos bioativos. O valor do *LogP* de um composto, pode ser interpretado como sendo a somatória de dois termos: um relacionado com volume e o outro com interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações por hidrogênio). A investigação da natureza e grandeza destes termos pode contribuir para uma compreensão do comportamento farmacocinético de drogas candidatas a fármacos. Vale levar em consideração a análise do DS (Drug Score) e DL (Drug Likeness) que são parâmetros que podem ser utilizados para avaliar se certas substâncias têm potencial para se tornar fármacos. O DS julga o potencial total do composto para se qualificar para um fármaco. Já o DL pode ser definido como um equilíbrio complexo de várias propriedades moleculares e características de estrutura particular, que determinam se a molécula é semelhante aos fármacos conhecidos. Estas propriedades, principalmente hidrofobicidade, distribuição eletrônica, as características de ligação de hidrogênio, tamanho da molécula, flexibilidade e da presença de várias características farmacofóricas que podem influenciar o comportamento da molécula em

um organismo vivo, incluindo a biodisponibilidade, as propriedades de transporte, a afinidade para proteínas, reatividade, toxicidade, metabólica estabilidade e muitos outros (Molinsíration, 2016).

Os parâmetros tóxicos são fundamentais para o desenvolvimento de novos fármacos e a análise deles é mais do que necessária tanto para qualificar a empresa que o desenvolve quanto para a segurança do produto que se deseja lançar no mercado, um dos pontos cruciais de desenvolvimento de novos fármacos é sem dúvida a análise de toxicidade. Sempre se deve observar quais os prós e os contra de cada candidato a novo fármaco, sendo assim deve-se analisar bem um futuro fármaco antes de seu lançamento no mercado. Estudos prévios de análise computacional são bem úteis para avaliar alguns parâmetros de toxicidade.

No cenário internacional, políticas de incentivo para busca de mecanismos inteligentes de suporte à avaliação do risco toxicológico têm sido implementadas e apoiadas por muitos órgãos, empresas, governos e sociedade civil, como atitude sensata e responsável, frente à real percepção do risco; cabendo a nós, buscar conhecê-las, avaliá-las, e absorvê-las constantemente (JUDSON et al., 2009)

O planejamento racional de novos fármacos requer o conhecimento preciso da toxicidade desses candidatos a fármacos visto que a existência de potencial tóxico pode frustrar o desenvolvimento ou a busca por novos fármacos. Existem diversos experimentos *in vitro* que estabelecem a toxicidade de novos fármacos bem como os estudos *in vivo*, só que métodos computacionais são mais rápidos e de comprovada efetividade sendo então possível a sua utilização para este tipo de análise de toxicidade (SILVA, 2013).

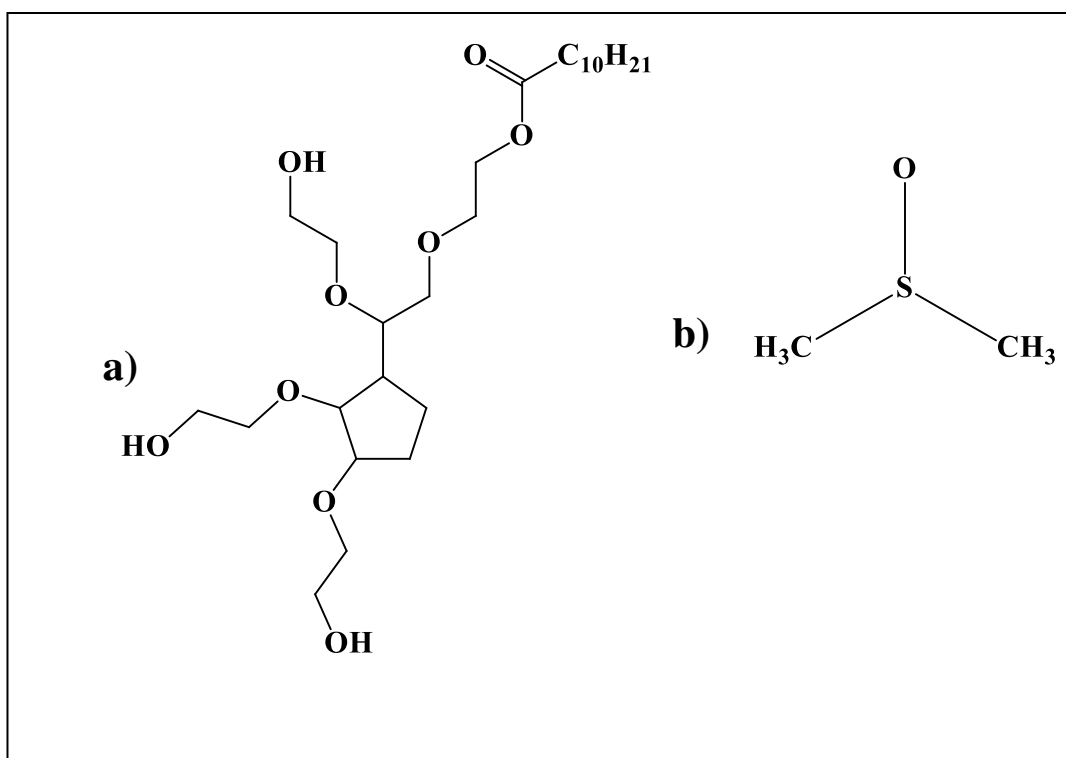
4 – MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Material

4.1.1 Reagentes e Solventes

Foram utilizadas as seguintes substâncias para os testes antimicrobianos: Tween 20 e o DMSO ambos representados na figura 6.

Figura 6: Substâncias utilizadas para os testes antimicrobianos com as imidas cíclicas:



Legenda: a) Tween-20 b) DMSO.

Fonte: Elaborado pelo autor.

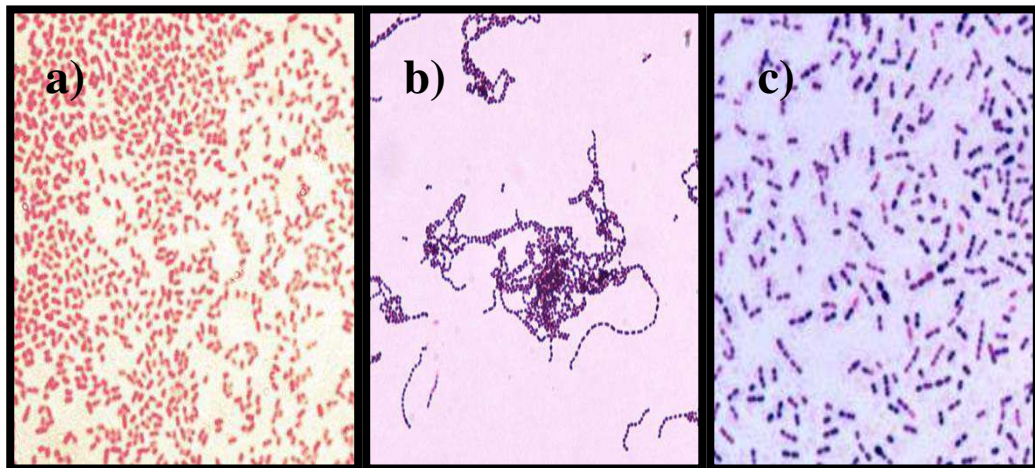
4.1.2 Substâncias Utilizadas

Os compostos testados para a verificação de atividade antibacteriana foram sintetizados no Laboratório de Pesquisa em Biocombustíveis e Síntese Orgânica (LPBS) do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba. Onde tiveram suas estruturas determinadas e assim cedidas para a realização deste trabalho. São elas NII-Br; NII-Bz; NII-OO; NII-SO₂; NII-F.

4.1.3 Cepas Bacterianas

O estudo antibacteriano foi realizado no laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica (J11) no Centro de Educação e Saúde / Universidade Federal de Campina Grande, foram utilizadas três tipos de bactérias foram elas *Escherichia coli*(Figura 7[a]), *Streptococcus pyogenes* (Figura 7[b]) e *Streptococcus pneumoniae* (Figura 7[c]). As cepas bacterianas foram fornecidas pela Professora Dra Igara Oliveira Lima.

Figura 7: Coloração de gram das cepas bacterianas:



Legnda: a) *E. coli*; b) *S. pyogenes*; c) *S. pneumoniae*.

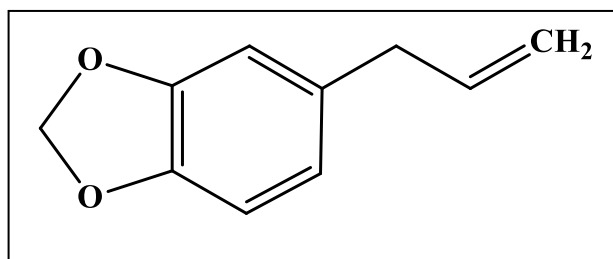
Fonte: (a) < <http://www.gettyimages.pt/detail/foto/colored-scanning-electron-micrograph-imagem-royalty-free/85758226>>;
 (b) < http://www.bacteriainphotos.com/streptococcus_pyogenes_3D.html>;
 (c) < https://bioweb.uwlax.edu/bio203/f2013/schaefer_rya2/habitat.htm>.

4.2 – Métodos

4.2.1 Obtenção do safrol

Safrol ou 4-alil-1,2-metilenodioxibenzeno (Figura 8) é um éter fenólico da classe dos arilpropanóides, possui a fórmula molecular: $C_{10}H_{10}O_2$, ponto de ebulição de 232-235°C e se solidificando numa temperatura de 11°C. É um líquido levemente amarelado de odor característico, insolúvel em água e solúvel em compostos orgânicos, tais como etanol, clorofórmio e éter etílico (PESCADOR et al., 2000). O safrol foi obtido comercialmente e armazenado para posteriores procedimentos reativos.

Figura 8: Estrutura química do Safrol.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.2 Derivação do safrol

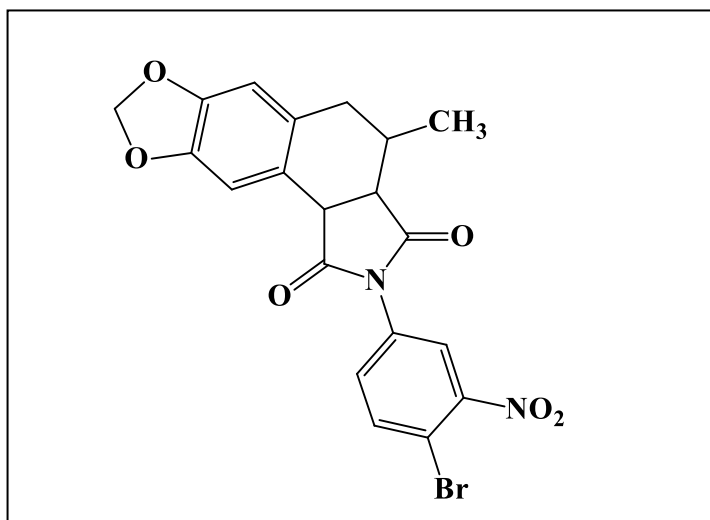
Em um balão de 125 mL, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético adicionou-se 10 g (62 mmol; 9,1 mL) de safrol e 50 mL (150 mmol) de uma solução 3M de KOH em n-butanol. A reação foi mantida sob agitação em refluxo por 6 h. Após esse período a mistura foi neutralizada com HCl a 10% e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada e solução aquosa de NaCl obtendo 9,5 g (8,65 mL, 95%) do isosafrol (23), na forma de um líquido incolor.

4.2.3 Obtenção das Imidas cíclicas:

4.2.3.1 – Preparação do 1-(19-Bromo-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi- 5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-Br): (Figura 9)

Em um balão foi dissolvido 0,2 g de 4-flúor-3-nitroanilina e 0,33 g de (NII-Br) em cerca de 3 mL de ácido acético (ou a quantidade necessária para solubilizar bem os sólidos), a mistura reacional foi refluxada por cerca de 3 horas, após o esfriamento da reação, a mistura reacional foi deixada em repouso até a precipitação, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada, o sólido obtido foi recristalizado em etanol obtendo 0,37 g de cristais amarelos claros com rendimento de 70 %. Foram obtidos 0,3 g de cristais amarelos com rendimento de 68 %. Ponto de fusão: 192 – 195 °C.

Figura 9: : Estrutura química do NII-Br.

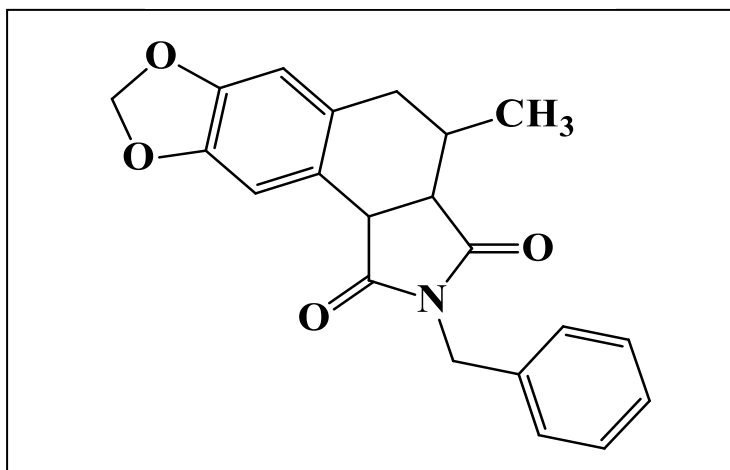


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.3.2 – Preparação do 1-Benzil-11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida (NII-Bz): (Figura 10)

Em um balão foi dissolvido 0,2 g de 4-flúor-3-nitroanilina e 0,2 g de (NII-OO) em cerca de 3 mL de ácido acético, a mistura reacional foi refluxada por cerca de 3 horas, após o esfriamento da reação, a mistura reacional foi deixada em repouso até a precipitação, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada, o sólido obtido foi recristalizado em etanol, utilizando-se de 0,2 g de benzilamina e de 0,485 g de (NII-OO). Foram obtidos 0,57 g de cristais amarelo claro com rendimento de 82,7 %. Ponto de fusão: 139 – 140 °C.

Figura 10: Estrutura química do NII-Bz.

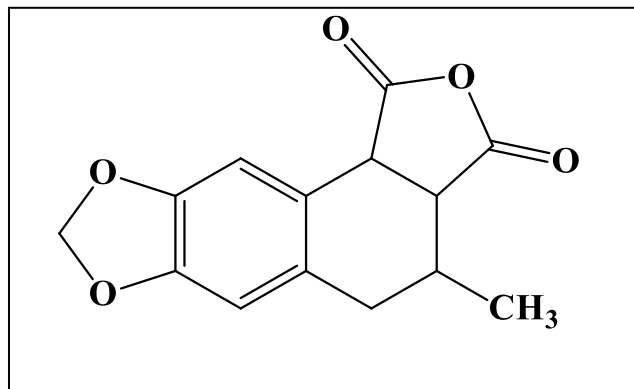


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.3.3 – Preparação do 11,12-Metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6- tetraidronafteno – 2,15 – ácido anidrido dicarboxílico (NII-OO): (Figura 11)

A mistura contendo isosafrol (13 g, 80 mmoles), anidrido maléico (10 g, 101 mmoles – excesso) e xileno 40 mL, foi submetido a refluxo por cerca de 3 h a uma temperatura em torno de 100°C. Após o refluxo a mistura reacional esfriou e precipitou, o sólido obtido foi lavado com etanol e extraído com clorofórmio a quente, obtendo 9,36 g de NII-OO na forma de cristais amarelo pálido com rendimento de 46 %. Ponto de fusão: 141 °C – literatura 142-143 °C (HUDISON et al., 1941).

Figura 11: Estrutura química do NII-OO.

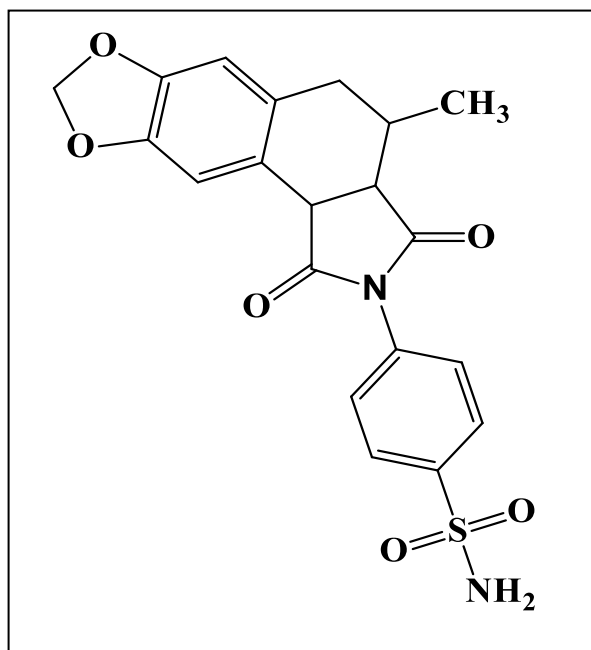


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.3.4 - Preparação do 1-(11,12-metilenodioxi-5-metil-3,4,5,6- tetraidronaftaleno-2,15-dicarboxiimida)-para-benzosulfonilamina (NII-SO₂): (Figura 12)

Em um balão foi dissolvido 0,2 g de 4-flúor-3-nitroanilina e 0,33 g de (NII-SO₂) em cerca de 3 mL de ácido acético (ou a quantidade necessária para solubilizar bem os sólidos), a mistura reacional foi refluxada por cerca de 3 horas, após o esfriamento da reação, a mistura reacional foi deixada em repouso até a precipitação, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada, o sólido obtido foi recristalizado em etanol obtendo 0,37 g de cristais amarelos claros com rendimento de 70 %. Foram obtidos 0.378 g de cristais amarelo claro com rendimento de 75 %. Ponto de fusão: 280°C.

Figura 12: Estrutura química do NII-SO₂.

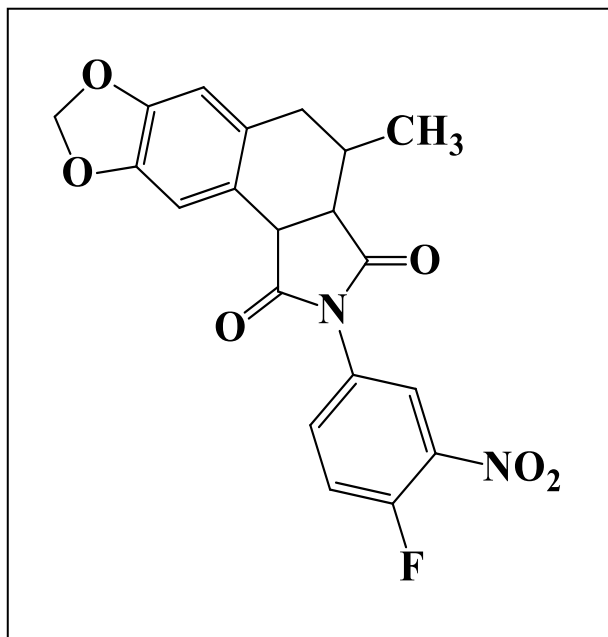


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.3.5 – Preparação do 1-(19-Fluoro-18-nitro-fenil)-11,12-metilenodioxi- 5-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,15-dicarboxilida (NII-F): (Figura 13)

Em um balão foi dissolvido 0,2 g de 4-flúor-3-nitroanilina e 0,33 g de (NII-OO) em cerca de 3 mL de ácido acético (ou a quantidade necessária para 31 solubilizar bem os sólidos), a mistura reacional foi refluxada por cerca de 3 horas, após o esfriamento da reação, a mistura reacional foi deixada em repouso até a precipitação, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada, o sólido obtido foi recristalizado em etanol obtendo 0,37 g de cristais amarelos claros com rendimento de 70 %. Ponto de fusão: 180 – 182 0C.

Figura 13: Estrutura química do NII-F.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 – Análise Computacional

Para os estudos computacionais (*in silico*) foi utilizado o programa ‘OSIRIS Property Explorer’(Figura 14), que permite desenhar estruturas químicas bidimensionais e calcular várias propriedades relevantes (Figura 15), na seleção de novas substâncias candidatas a fármacos. E o Molinspiration que tem uma base de desenho molecular semelhante ao OSIRIS só que disponibiliza mais algumas análises estruturais. Foram calculadas com o uso desses programas já citados e com alguns cálculos simples propriedades como o *LogP*, o *TPSA*, *DL*, e o *DS*. O risco toxicológico das imidas cíclicas também foi avaliado quanto a efeitos na reprodução, efeitos irritantes, tumorigenicidade e mutagenicidade por meio de cores.

Figura 14: Plataforma do site Molinspiration.

molinspiration

Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score

Enter SMILES [Clear](#)

or draw molecule below

Calculate Properties

Predict Bioactivity

Galaxy 3D Generator

Molinspiration home

Molinspiration products and services

Molinspiration services FAQ

Molinspiration RESTful web services

Terms of service

© Molinspiration Cheminformatics 2015

Fonte: <http://www.molinspiration.com/>, acessado em 12/11/2015.

Figura 15: Plataforma do site OSIRIS.

Organic Chemistry Portal

Site Search [>>](#)

any all words

Main Categories

Organic Reactions

Org. Chem. Highlights

Abstracts

Chemicals

Chemistry Tools

Chemistry Books

Job Market

Product of the Month

Johnson Matthey
Fine Chemicals

Archive

Resources & Suppliers

Advertisement

Imprint

Enter compound name, SMILES or CAS-no: [<Ctrl-V to paste from clipboard>](#)

Text

+

-

C Si

N P

O S

F Cl

Br I

H ?...

Toxicity Risks

mutagenic [?](#)

tumorigenic [?](#)

irritant [?](#)

reproductive effective [?](#)

cLogP [?](#)

Solubility [?](#)

Molweight [?](#)

TPSA [?](#)

Druglikeness [?](#)

Drug-Score [?](#)

Osiris Property Explorer: 2001-2014 Thomas Sander (thomas.sander@actelion.com)

Do you know? [DataWarrior](#) A Free Tool from the makers of Osiris Property Explorer

Property Prediction Interactive Visualization Cheminformatics

1) Thomas Sander, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland, Email: thomas.sander@actelion.com

Specific information on individual properties may be found here:

Tutorial: Toxicity Risk Assessment cLogP Prediction Solubility Prediction Molecular Weights Drug-Likeness Prediction Overall Drug-Likeness Score

Fonte: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, acessado em 12/11/2015.

4.4 – Determinações da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM das Imidas Cíclicas selecionadas foi realizada pela técnica da microdiluição em Placa de 96 orifícios e fundo em “U” para cada uma das cepas. Através da diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas as concentrações de 1024 a 1 µg/mL, efetuadas na própria placa, da coluna 1 até a 15 (quinze). A última coluna 16 (dezesseis) foi reservada para o controle de crescimento do microrganismo (caldo Mueller Hinton, sem o produto testado). Foram realizados os seguintes controles: controle para observar a viabilidade da cepa (caldo e cepa) e controle de esterilidade (caldo) (CLSI, 2005; SARKER; NAHAR; KUMARASAMY, 2007; HUSSAIN et al., 2011).

Em seguida, adicionou-se 10µL do inóculo (bactéria a 0,5 McFarland) em cada uma das cavidades. O ensaio foi realizado em triplicata e incubado a 37°C no período de 24 horas para *E. coli*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*. Após o tempo de incubação adequado, 20 µL resazurina a 1% (SIGMA), indicador colorimétrico de óxido-redução para bactérias foi adicionado e a leitura procedida, visualmente, pela ausência ou presença de crescimento do microrganismo através da observação da mudança da coloração da solução de azul para rosa/vermelho, resultante do crescimento do microrganismo, verificado por uma não mudança da coloração do corante indicador (CLSI, 2005; SARKER; NAHAR; KUMARASAMY, 2007; HUSSAIN et al., 2011).

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – *Dados Espectroscópicos das Imidas testadas*

As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das imidas NII-BR, NII-Bz e NII-SO₂ foram confirmados através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida NII-F, elucidadas na Dissertação de mestrado de Normando Costa por técnicas unidimensionais-(1D) de RMN ^1H e ^{13}C – APT e estas atribuições foram confirmadas pelo uso em conjunto de técnicas bidimensionais (2D) tais como COSY, HETCOR e HMBC.

Os resultados indicaram que as técnicas de RMN utilizadas para elucidação das imidas cíclicas confirmaram com relativa precisão o esqueleto básico desses compostos. Sendo assim é possível observar nas tabelas a seguir dos compostos NII-BR, NII-Bz e NII-SO₂ os principais deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento que confirmam as ligações entre os átomos para elucidação da estrutura química.

Tabela 1: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-BZ. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-BZ	
	$\delta (^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta (^1\text{H})^{\text{b, d}}$	$\delta (^{13}\text{C})^{\text{a}}$	$\delta (^1\text{H})^{\text{b, d}}$
2	176,49	-	177,71	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,60	3,36 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,15	4,14 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,86	2,23 (m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,64	2,52 (m, 2H)
7	130,19	-	129,87	-
8	122,09	-	122,63	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,62	6,70 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,21	7,07(s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,74	-
12	146,30	-	146,23	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,87	5,97 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,52	0,96 (d, 3H)
15	175,89	-	177,05	-
16	136,73	-	136,19	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,49	7,23 (m, 1H)
18	128,60	-	128,58	7,23 (m, 1H)
19	153,92	-	128,44	7,23 (m, 1H)
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	128,58	7,23 (m, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,49	7,23 (m, 1H)
22	-	-	41,53	4,55 (s, 2H)

Legenda: **a**Valores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; **b**Valores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação (1JCH) HETCOR ou HMQC; **c**Valores obtidos das correlações bidimensionais através de duas (2JCH) e três (3JCH) ligações HMBC.
dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

Tabela 2: Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3) de NII-SO₂. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	NII-F		NII-SO ₂	
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
2	176,49	-	176,87	
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,97	3,52 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,28	4,29 (d, 1H)
5	29,86	2,26 (m, 1H)	29,84	2,28 (m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,69	2,61 (m, 2H)
7	130,19	-	129,98	-
8	122,09	-	122,26	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,81	6,77 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,34	7,10(s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,80	-
12	146,30	-	146,40	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,96	5,98 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,41	1,09 (d, 3H)
15	175,89	-	176,24	-
16	136,73	-	135,12	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	127,70	8,93 (d, 1H)
18	128,60	-	126,60	7,47 (d, 1H)
19	153,92	-	143,93	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	126,60	7,47 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	127,70	8,93 (d, 1H)
NH ₂	-	-	-	7,48 (s, 2H)

aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; **b**Valores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação (1JCH) HETCOR ou HMQC; **c**Valores obtidos das correlações bidimensionais através de duas (2JCH) e três (3JCH) ligações HMBC. **d**Multiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

Tabela 3: Tabela 5.3.2 - Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz em (DMSO) de NII-BR. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono	NII-F		NII-BR	
	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, c}	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, c}
δ (ppm)				
2	176,49	-	176,41	-
3	43,88	3,52 (dd, 1H)	43,97	3,50 (dd, 1H)
4	43,44	4,27 (d, 1H)	43,53	4,25 (d, 1H)
5	29,86	2,26(m, 1H)	29,96	2,22(m, 1H)
6	34,54	2,61 (m, 2H)	34,57	2,45 (m, 2H)
7	130,19	-	130,26	-
8	122,09	-	122,07	-
9	108,61	6,74 (s, 1H) (8,6Hz)	108,71	6,72 (s, 1H) (8,6Hz)
10	109,27	7,09(s, 1H) (8,6Hz)	109,28	7,06 (s, 1H) (8,6Hz)
11	145,70	-	145,77	-
12	146,30	-	146,38	-
13	100,81	5,98 (dd, 2H)	100,90	5,96 (dd, 2H)
14	16,54	1,13 (d, 3H)	16,65	1,11 (d, 3H)
15	175,89	-	175,80	-
16	136,73	-	132,42	-
17	124,65	8,17 (d, 1H)	124,04	8,05 (d, 1H)
18	128,60	-	112,90	-
19	153,92	-	149,59	-
20	119,11	7,78-7,70 (m, 1H)	123,89	8,03 (d, 1H)
21	135,04	7,78-7,70 (m, 1H)	132,20	7,55 (dd, 1H)

aValores deduzida pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; bValores obtidos do espectro de RMN ^1H .
cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multiplete (m).

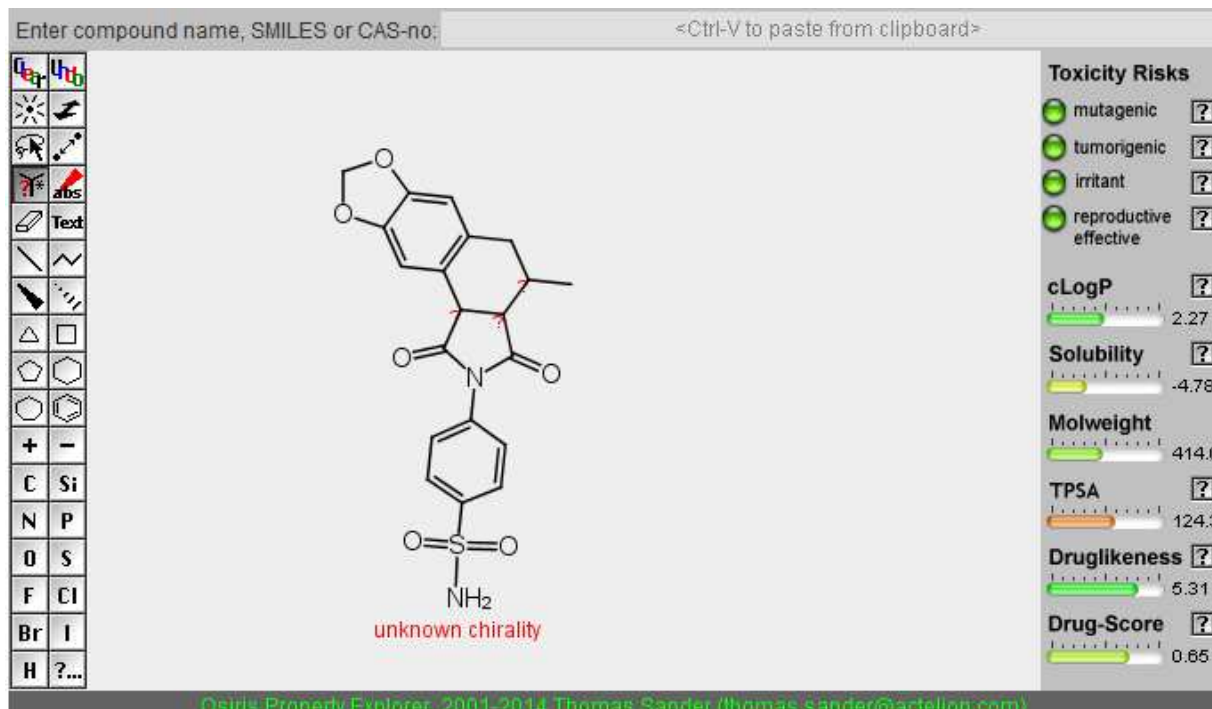
5.2 – Determinação de parâmetros farmacocinéticos *in silico*

Nos estudos computacionais (*in silico*) utilizando o programa OSIRIS Property Explorer calculou-se a área de superfície polar topológica (TPSA), e utilizando o dado obtido tornou-se possível calcular o percentual de absorção oral teórico através da seguinte função:

$$\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$$

Também foram coletadas os seguintes parâmetros, peso molecular, *drug-likeness* e *drug-score*. Também foram avaliados os riscos toxicológicos das substâncias obtidas (efeitos na reprodução, efeitos irritantes, tumorigenicidade e mutagenicidade). Já no programa Molinspiration obteve-se o LogP, número de átomos aceptores de ligações de Hidrogênio (HBA), número de átomos doadores de Hidrogênio (HBD). A figura 16 mostra como o OSIRIS fornece os parâmetros em relação à molécula NII-F.

Figura 16: Análise computacional da molécula NII-F por meio do OSIRIS.



Fonte: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, acessado em 12/11/2015.

Os valores apresentados na Tabela 4 representam as propriedades moleculares das imidas cíclicas obtidas com o auxílio dos métodos computacionais.

Tabela 4: Propriedades moleculares calculadas para as imidas cíclicas através dos programas OSIRIS Property Explorer e Molinspiration.

Substância	LogP	PM	HBA	HBD	Violações	TPSA (Å ²)	%ABS	DL	DS
NII-BR	3.81	459.25	8	0	0	101.67	73.92	1.23	0.23
NII-Bz	2.81	349.39	5	0	0	55.85	89.73	5.21	0.7
NII-SO₂	1.81	414.44	8	2	0	116.01	68.97	5.31	0.65
NII-F	3.16	398.35	8	0	0	101.67	73.92	5.21	0.47
NII-OO	2.48	260.25	5	0	0	61.84	87.66	-14	0.26

Legenda: PM – Peso Molecular; HBA – Átomos aceptores de Hidrogênio; HBD – Átomos doadores de Hidrogênio; TPSA – Área de Superfície Polar Topológica; %ABS – Percentual de Absorção Oral; DL – Drug-likeness; DS – Drug-score.

Fonte: Dados da pesquisa.

As Regras de Lipinski são um guia utilizado para previsão da absorção e permeação de compostos administrados oralmente, que tendem a melhorar se o composto apresentar os parâmetros de Lipinski que são: até 5 doadores de ligação de hidrogênio, até 10 aceptores de ligação de hidrogênio, apresentar massa molecular de no máximo 500, e apresentar o LogP até 5, sendo assim pode-se observar que todas as imidas apresentaram valores ótimos relacionados a regra, ou seja, o seu LogP, massa molecular e quantidade de átomos doadores de hidrogênio, aproximadamente ideais quando comparados com os parâmetros de Lipinski, lembrando que podem ser feitas algumas alterações nas moléculas melhorando seus parâmetros de Lipinski, por exemplo iriam ser adicionados grupos funcionais para gerar um aumento do peso molecular se aproximando mais dos quinhentos sugeridos por Lipinski considerando um aumento da molécula incluindo um aumento de átomos doadores de ligações de hidrogênio e sendo adicionados grupos mais lipofílicos auxiliaria a molécula a se adequar as regras aumentando também seu LogP com isso o seu uso poderia deixar de ser

relacionado a combate a bactérias e então ser utilizados em outros sítios ativos pelo organismo humano, diversos grupos podem ser adicionados mantendo a molécula estável e melhorando sua estrutura.

Quando relacionado ao TPSA é definido como um descritor que mostra a correlação com o transporte molecular passivo através das membranas que permite assim a previsão de absorção intestinal humana, permeabilidade em monocamadas e capacidade de penetração na barreira hematoencefálica, quando o TPSA está inferior a 140 \AA^2 (indicando uma boa permeabilidade da molécula na membrana plasmática celular) todos os resultados estiveram abaixo de 140, ou seja, tem uma boa permeabilidade, o percentual de absorção oral (ABS%) calculado variou entre 89.73 – 68.97%. Este resultado indica a porcentagem de absorção quando administrado por via oral.

Os valores de DL e DS relacionam-se a semelhança de grupos farmacofóricos das moléculas analisadas com moléculas já disponíveis no mercado e o potencial farmacológico das moléculas respectivamente, podemos ver que algumas substâncias apresentaram ótimo desempenho relacionado ao DL onde três das cinco substâncias analisadas geraram um DL superior a cinco pontos que é caracterizado como um candidato em potencial a futuro fármaco, mas com relação a esses valores podemos observar também que a substância identificada como NII-OO foi a que apresentou o menor DL de todos e ficando bem abaixo das demais caracterizando assim um potencial bem reduzido de utilização e possíveis derivações.

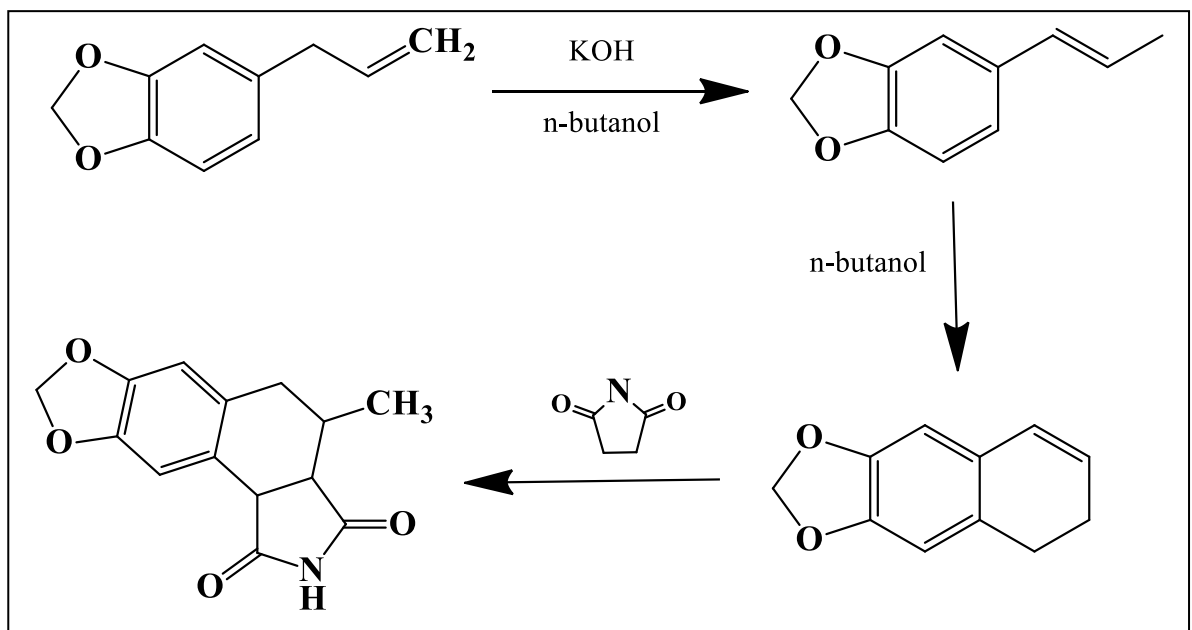
Quando analisados os valores de DS todas as cinco substâncias apresentaram valores positivos e bem próximos umas das outras, isso pode ser devido a suas estruturas que são bem similares, mas deve-se voltar a atenção nesse quesito em especial para a molécula NII-Bz que foi a molécula que se destacou apresentando um DS de 0.7 superando as demais sendo assim pode-se dizer que dentre as cinco moléculas analisadas a NII-Bz é a que apresentou um potencial maior de se tornar um candidato a fármaco, pois tanto seu DL quanto seu DS apresentaram ótimos valores.

5.3 – Processo de derivação do safrol

A derivação consistiu em uma reação inicial entre o safrol com o Hidróxido de potássio, utilizando como solvente o *n*-butanol alterando a posição da dupla ligação tornando

a molécula mais fácil de ser atacada por outros substituintes, sendo assim facilitando a reatividade, a segunda etapa consistiu em anexar os novos substituintes a molécula para modelar o segundo anel carbônico esse segundo anel não aromático para que fosse possível a integralização da imida cíclica no anel, o procedimento esta esquematizado na figura 17. Depois de feita a estrutura final ela reagiu com os demais substituintes para produzir novos derivados que foram analisados no trabalho.

Figura 17: Processo de derivação do safrol.

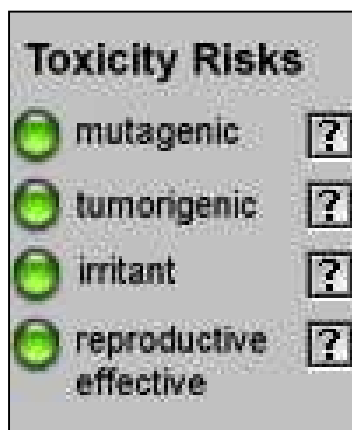


Fonte: Elaborado pelo autor.

5.4 – Análises Toxicológicas das Amostras

Fazendo uso do OSIRIS Property Explorer foi possível realizar a análise toxicológica das moléculas em quatro possíveis riscos: Mutagenicidade; Tumorigenicidade; Irritabilidade; Interferência na reprodução humana. A figura 18 representa a análise toxicológica das amostras por meio de cores distintas onde, vermelho significa alto risco, amarelo risco moderado e verde sem risco algum.





















Figura 18: Indicador de toxicidade.



Fonte: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peol/>, acessado em 12/11/2015.

As informações obtidas quanto à toxicidade das moléculas servem para auxiliar e também estimular o estudo dessas moléculas visando o desenvolvimento de novos fármacos, a baixa ou alta toxicidade das moléculas pode ser proveniente de seus grupos ativos que entram em contato com outras substâncias que podem degradar a molécula formando, por exemplo, radicais livres precursores de câncer, podem também gerar substratos da molécula com capacidade tóxica, como também devido a sua quiralidade como, por exemplo, a própria talidomida que apresentava uma configuração que causava efeitos adversos e maléficos. Com o auxílio do OSIRIS existe a possibilidade de sugerir se a molécula é ou não tóxica sendo assim a Tabela 5 traz os resultados para a análise toxicológica das moléculas em estudo.

Quadro 1: Informações sobre a toxicidade das substâncias.

Substância	Mutagenicidade	Tumorogenicidade	Irritabilidade	Interferência Reprodução Humana
NII-Br				
NII-Bz				
NII-SO ₂				
NII-F				
NII-OO				

Legenda: Círculos Vermelhos Alta toxicidade; Círculos Verdes sem risco aparente.

Fonte: Dados da pesquisa.

Como se pode observar na tabela 5 as substâncias apresentaram baixíssima toxicidade nenhuma delas apresentou tumorogenicidade como também interferência na reprodução humana, três delas não apresentaram nenhum tipo de toxicidade sendo assim é possível considerá-las ótimas moléculas para futuros estudos *in-vitro* ou *in-vivo*, em contrapartida a molécula NII-Br apresentou um alto grau de potencial mutagênico, ou seja, propriedade que um agente, substância ou fenômeno tem em ser capaz de induzir ou aumentar a frequência de mutação num organismo, célula ou tecido sendo assim ela merece uma atenção maior que as demais se forem feitos novos estudo quanto a sua utilização, é possível também nos munir das possibilidades da química medicinal para modelar essa molécula de um modo que essa toxicidade diminua ou seja anulada, já a substancia NII-OO apresentou um alto risco de irritabilidade dentre todos os parâmetros tóxicos analisados, esse é o de menor impacto mas não quer dizer que não seja necessária uma atenção, essa irritabilidade pode ser um problema sério dependendo de como seja a forma de administração do medicamento ou o local de ação escolhido para essa molécula. Vale ressaltar que a maioria dos fármacos é degradada no estômago e com esse risco identificado pode acarretar em diversos problemas estomacais por exemplo a gastrite ou até mesmo processo ulcerativos.

Sendo assim fazem-se necessários mais estudo para diminuir ou anular a toxicidade dessas moléculas e trabalhar também com as demais moléculas que não apresentaram nenhum potencial risco tóxico.

5.5 – Análises Microbiológicas das Amostras

As amostras de NII-Br, NII-Bz, NII-F, NII-SO₂ e NII-OO não apresentaram atividade antimicrobiana frente as cepas bacterianas estudadas.

5.6 – Possíveis utilizações

Devido ao resultado negativo obtido, sugerimos a utilização do *Molinspiration* para análise de possíveis atividades das substâncias adquiridas levando em consideração a estrutura, a quiralidade, capacidade de ligação e demais propriedades farmacocinéticas o programa computacional determina a capacidade de interação com alguns alvos biológicos.

Figura 18: Site molinspiration exibindo a análise de bioatividade de uma molécula.

molinspiration

miSMILES CC3Cc2cc1OCOc1cc2C4C3C(=O)OC4=O

Molinspiration bioactivity score v2014.03

GPCR ligand	0.07
Ion channel modulator	-0.03
Kinase inhibitor	-0.43
Nuclear receptor ligand	-0.18
Protease inhibitor	-0.19
Enzyme inhibitor	0.24

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

Fonte: <http://www.molinspiration.com/>, acessado em 12/11/2015.

Como pode ser visto na Figura 18, o *Molinspiration* disponibiliza a possibilidade de ligação das moléculas que são desenhadas com seis locais de ligação diferente são eles:

Capacidade de ligação com a Proteína G; Modulador de canal iônico; Inibidor de proteína Quinase; Ligação com receptor nuclear; Inibidor de proteases; Inibidor Enzimático. E dependendo da molécula ela pode apresentar uma ou mais possibilidades de ligação com esses alvos. Os dados foram descritos na tabela .

Tabela 5: Relação entre as moléculas e a possibilidade de ligação com sítios alvo.

Substância	GPCR Ligand	Ion Channel Modulator	Kinase Inhibitor	Nuclear Receptor Ligand	Protease Inhibitor	Enzyme Inhibitor
NII-BR	-0.33	-0.34	-0.42	-0.40	0.42	-0.27
NII-Bz	0.18	-0.27	-0.37	-0.34	0.01	-0.03
NII-SO₂	-0.16	-0.23	-0.30	-0.32	0.00	0.30
NII-F	-0.29	-0.28	-0.37	-0.23	-0.30	-0.23
NII-OO	0.07	-0.03	-0.43	-0.18	-0.19	0.24

Legenda: **GPCR Ligand** – Ligante de proteína G; **Ion Channel Modulator** – Modulador de Canal Ionico; **Kinase Inhibitor** – Inibidor de Proteína Quinase; **Nuclear Receptor Ligand** - Ligação com Receptor Nuclear; **Protease Inhibitor** – Inibidor de Proteases; **Enzyme inhibitor** – Inibidor Enzimático.

Fonte: Dados da pesquisa.

Levando em consideração os valores da Tabela 6 pode-se dizer que existe a possibilidade de utilização das moléculas **NII-BR**, **NII-Bz**, **NII-SO₂** e **NII-OO**, para uma possível função. Em medicamentos visto que essas moléculas apresentaram uma boa atividade frente a Inibidores de Protease, Ligante de proteína G e Inibidor enzimático respectivamente, sendo assim com mais estudos e possíveis interações como outras moléculas ou aperfeiçoamento dessas já existentes poderiam ser candidatos a futuros fármacos.

Levando em consideração os valores que são taxados como favoráveis a partir do momento que são positivos, ou seja, acima de zero, as mudanças nessas moléculas poderiam gerar provavelmente mudanças nesses sítios ativos melhorando a sua taxa de atividade ou até mesmo abrindo novas alternativas de interação, mas isso tudo é baseado em possibilidades, faz-se necessário um estudo mais aprofundado e com a inclusão de novos grupos funcionais nas moléculas e só depois disso oferecer dados mais concretos de que as mudanças surtiriam efeito.

6 – CONCLUSÃO

As amostras não apresentaram ação antimicrobiana frente as cepas bacterianas utilizadas.

Nos estudos computacionais (*in silico*) verificaram-se as propriedades farmacocinéticas das imidas cíclicas.

Os resultados demonstraram que todas as imidas cíclicas apresentaram valores dentro da regra dos 5 de Lipinski. Não houve violação de nenhum parâmetro, sugerindo que esses compostos não terão problemas com a biodisponibilidade oral.

Adicionalmente, todas as imidas apresentaram valores inferiores a 140\AA^2 , o que indica uma boa permeabilidade da molécula na membrana plasmática celular, com bons valores de porcentagem de absorção oral (%ABS).

Os valores positivos de *drug-score* entre 0,23 e 0,7 indicam que as moléculas contêm predominantemente grupos farmacofóricos, que são usualmente encontrados em produtos farmacêuticos. Já valores positivos para *drug-likeness* sugerem que o composto contém fragmentos que são muitas vezes presentes na maioria dos fármacos existentes no mercado.

O perfil toxicológico também foi avaliado e a maioria das imidas não apresentou risco de toxicidade, apenas o composto NII-Br mostrou potencial mutagênico. Entretanto a avaliação *in silico* da toxicidade, não extingue a necessidade dos testes toxicológicos utilizados habitualmente (*in vivo*).

Analisando os scores de bioatividade, concluiu-se que os receptores acoplados à proteína G mostraram-se como possíveis alvos biológicos para o composto NII-Bz; o composto NII-Br mostrou-se como um possível inibidor de protease; e o NII-SO₂ e o NII-OO inibidores enzimáticos.

Os dados teóricos obtidos no estudo apontam as algumas das imidas cíclicas testadas como potenciais candidatas a novos fármacos.

7 – REFERÊNCIAS

ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; NUNES R. J. Departamento de Química - **Universidade Federal de Santa Catarina - (UFSC) Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)** - 88302-202 - Itajaí - SC. Recebido em 9/6/97; aceito em 13/1/98

ASBURY, R.F.; BLESSING, J.A.; SOPER, J.T. A gynecologic oncology group phase II study of amonafide (NSC # 308847) in squamous cell carcinoma of the cervix. **Am. J. Clin. Oncol.**, Baltimore, v. 17(2), p. 125-128, 1994.

AZAMBUJA, WAGNER. **Óleos essências safrol**. 2011. Disponível em: <<http://www.oleosessenciais.org/safrol>>. Acesso em 03/10/2015

BUZZI, F.C.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. in: Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: **UNIVALI**, cap. 2, p. 59-105, 2003.

CAPRINO, L.; RUSSO, P. Developing a paradigm of drug innovation: An Evaluation Algorithm. **Drug Discov. Today**, v. 11, p. 999-1006, 2006.

COSTA, NORMANDO. **SINTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVAS IMIDAS PLANEJADAS A PARTIR DO SAFROL**. 21 de dezembro de 2012. 141f. Tese de Mestrado. Universidade Federal da Paraíba. Centro de ciências exatas e da natureza departamento de química programa de pós-graduação em química

Disponível em <<http://www.molinspiration.com/docu/miscreen/druglikeness.html>>. Acesso em 12/11/2015.

Disponível em <<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>>. Acesso em 12/11/2015

FOLKMAN, J. What is the evidence that tumors are angiogenesis depedent? **J.Natl. Cancer inst.**, Bethesda, v. 82, p. 4-6, 1990.

FURGESON, D.Y.; DREHER, M.R., CHILKOTI, A. Structural optimization of a “smart” doxorubicin-polypeptide conjugate for thermally targeted delivery to solid tumors. **J. Control. Rel.** v. 110, p. 362-369, 2006.

HARGREAVES, M.K.; PRITCHARD, J.G; DAVE, H.R.; **Chem. Ver.** V. 70, p. 439, 1970.

KELLER, M.B.; RUWE, F.J.L.; JANSSENS, C.J.J.G.; SITSEN, J.M.A.S; JOKINEN, R.; JANCZEWSKI, J. Relapse prevention with gepirone er in outpatients with major depression. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 25, p. 79-84, 2005.

KUMARASAMY Y. NAHAR L. COX P.J. JASPARS M. SARKER S.D. **Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals** J. Ethnopharmacol. 2007;83:73–77.

LIMA, E. O.; QUEIROZ, E.F.; ANDRICOPULO, A.D.; NUNES, J.R.; YUNES, R.A.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. Evaluation of antifungal activity of N-aryl-maleimides and N-phenylalkyl-3,4-dichloromaleimides. **Bol. Soc. Chil. Quim.**, Concepción, v. 44(2), p. 185-189, 1999.

LUCIO NETO, M. P. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas**. 2011. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina.

MACHADO, A.L.; LIMA, L.M.; ARAÚJO, J.X.; FRAGA, C.A.;KOATZ, V.L. G.; BARREIRO, E.J. Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phtalimide derivatives, structurally related to thalidomide. **Bioorg. Med Chem.** V. 15, p. 1169-1172, 2005.

NUNES, R.J. **The chemistry and biological activity of cyclic imidobenzenosulphonyc derivatives**. Teis (PhD). The hatfield Polytechnic. 1986.

Paulo R. R. Costa; Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Centro de Ciências da Saúde - BI H - Cidade Universitária - **Universidade Federal do Rio de Janeiro** - 21941-590 - Rio de Janeiro – RJ, Recebido em 15/7/98; aceito em 26/3/99.

JUDSON, R.;RICHARD A., DIX, D. J.; HOUCK K; **Predicting Hazard, Characterizing Toxicity Pathways, and Prioritizing the Toxicity Testing of Environmental Chemicals**. v. 117, p. 5, 2009.

SINGHAL, S.; MEHTA, J.; DESIKAN, R.; AYERS, D.; ROBERSON, P.; EDDLEMON, P.; MUNSHI, N.; ANAISSIE, E.; WILSON, C.; DHODAPKAR, M.; ZELDIS, J.; BARLOGIE,

B.; SIEGEL, D.; CROWLEY, J. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **Engl. J. Med., Waltham**, v. 18, p. 341-1565, 1999.

SMITH, J. et al. Structural basis for activity of the RSK-specific InHibitor, SLO 101. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 15, n. 14, p. 5018-5034, Julho 2007.

SWEETMAN, S MARTINDALE: **The complete drug reference**. The pharmaceutical press, 2007.

TEMPESTA. M.S.; CORLEY, D.G.; BEUTLER, J.A.; METRAL, C.J.; YUNES, R.A.; GIACOMOZZI, C.A. CALIXTO, J.B..Phyllanthimide, A **new alkaloid from *Phyllanthus Sellowianus***. J. Nat. Prod., Lloydia, v.3, p. 617-618, 1988.

TORRES SUÁREZ, A.I.; CAMACHO. M.A. Photolability evaluation of the new cytostatic drug mitonafide. **Arzeim. – Forsch/Drug Res.**, Aulendorf, v. 44, p. 81, 1994.