



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

ISMÊNIA MARAYRE GOUVEIA VICTOR

HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS N-SUBSTITUÍDAS: síntese, caracterização e estudo *in silico* para verificação de propriedades farmacocinéticas

Cuité/PB

2014

ISMÊNIA MARAYRE GOUVEIA VICTOR

HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS N-SUBSTITUÍDAS: síntese, caracterização e estudo *in silico* para verificação de propriedades farmacocinéticas

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

Orientador: Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis

Cuité/PB

2014

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

V642h Victor, Ismênia Marayre Gouveia.

Hidantoínas e Tio-hidantoínas N-substituídas: síntese, caracterização e estudo *in silico* para verificação de propriedades farmacocinéticas. / Ismênia Marayre Gouveia Victor. – Cuité: CES, 2014.

55 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: José Alixandre de Sousa Luiz.

1. Química computacional. 2. Imidazolidinas. 3. Atividade biológica. 4. Biodisponibilidade oral. I. Título.

CDU 54:004

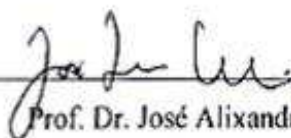
ISMÊNIA MARAYRE GOUVEIA VICTOR

HIDANTOÍNAS E TIO-HIDANTOÍNAS N-SUBSTITUÍDAS: síntese, caracterização e estudo *in silico* para verificação de propriedades farmacocinéticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 20 de Agosto de 2014.

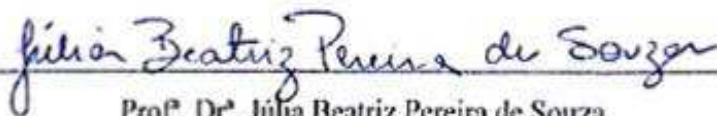
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
(Orientador UAS/CES/UFCG)



Prof. Dr. Denise Domingos da Silva
(Examinadora UAE/CES/UFCG)



Prof. Dr. Júlia Beatriz Pereira de Souza
(Examinadora UAS/CES/UFCG)

Dedico este trabalho a Deus, meu porto seguro.

À minha família, em especial, a minha mãe, por todo carinho, incentivo e apoio em todos os momentos desta caminhada, que abdicou dos 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 Socorro, que sempre foi meu referencial de ética, esforço e dedicação.

À minha família, que sempre esteve presente quando precisei, me incentivando a alcançar meus objetivos. À minha avó Maria (*in memoriam*) pelo exemplo de caráter e dignidade.

À minha querida amiga Karialane, que desde a infância faz parte da minha trajetória de vida, pela amizade, compreensão, força e apoio.

Ao meu noivo Leonardo, por todos esses anos que esteve junto comigo compartilhando momentos de felicidade, por todo amor e carinho.

Aos meus amigos, parceiros e companheiros de universidade, José Neto e Fernanda, 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 únicos e especiais.

A Natália, Joelma e Mikaelle, 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. Obrigada pelos ensinamentos, atenção e dedicação ao longo deste 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.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, os mais sinceros agradecimentos.

“Porquanto a sabedoria entrará no teu coração,
e o conhecimento será agradável à tua alma. O
bom siso te guardará e a inteligência te conservará.”

Provérbios 2:10-11

Bíblia Sagrada

RESUMO

As imidazolidinas têm sido alvo de vários estudos, pois se destacam por apresentarem uma ampla diversidade de atividades biológicas, tais como: antimicrobiana, anticonvulsivante, analgésica, sedativa e antiparasitária. Neste trabalho objetivou-se sintetizar e caracterizar hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas, além de realizar estudo *in silico*, para verificação de algumas propriedades farmacocinéticas. Primeiramente foram preparados 12 aminoácidos derivados da glicina pela síntese de Strecker, posteriormente eles foram tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato, resultando em 24 imidazolidinas que tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono (RMN ^{13}C). Para avaliação das propriedades farmacocinéticas das imidazolidinas sintetizadas, 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 imidazolidinas 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 imidazolidinas não apresentaram risco de toxicidade, entretanto, a avaliação *in silico* da toxicidade não extingue a necessidade dos testes toxicológicos tradicionais. Analisando-se os *scores* de bioatividade, observou-se que os receptores acoplados à proteína G mostraram-se como possíveis alvos biológicos para onze imidazolidinas. Somente o composto HPA-19 apresentou valor positivo para a categoria modulador de canal iônico. As propriedades farmacocinéticas favoráveis obtidas no estudo apontam as imidazolidinas-2,4-dionas e as imidazolidinas-2-tioxo-4-onas N-substituídas como potenciais candidatas a novos fármacos.

Palavras-chave: Imidazolidinas. Atividade biológica. Química computacional. Biodisponibilidade oral.

ABSTRACT

The imidazolidines have been the subject of several studies because stand out by presenting a wide variety of biological activities such as antimicrobial, anticonvulsant, analgesic, sedative and antiparasitic. This work aimed to synthesize and characterize imidazolidines and thioimidazolidines and perform *in silico* study for verification of some pharmacokinetic properties. First 12 aminoacids glycine derivatives were prepared by the Strecker synthesis, later they were treated with phenylisocyanate or phenylisothiocyanate, resulting in 24 imidazolidines which have their structures confirmed by infrared spectroscopy, Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) and Carbon (^{13}C NMR). To evaluate the pharmacokinetic properties of the synthesized imidazolidines, a computational study (*in silico*) was performed using the OSIRIS Property Explorer and Molinspiration programs. The *in silico* study showed that all compounds met the Lipinski rules. Studies have also shown that all tested imidazolidines are capable of being orally administered. Positive values of drug-score and drug-likeness indicate that's molecules containing predominantly pharmacophoric groups which are commonly found in pharmaceutical products. The imidazolidines proved nontoxic, however, the *in silico* assessment of toxicity does not abolish the need for traditional toxicological testing. Analyzing the scores of bioactivity, it was observed that the G protein-coupled receptors is shown to be potential biological targets, it was tested for 11 imidazolidines. Only the compound HPA-19 had a positive value for the category of ion channel modulator. The favorable pharmacokinetic properties obtained in this study indicate the imidazolidines-2,4-diones and imidazoline-2-thioxo-4-ones N-substituted as potential new drug candidates.

Keywords: Imidazolidines. Biological activity. Computational Chemistry. Oral bioavailability.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Reações de obtenção da hidantoína a partir do ac. aloxânico e da bromo-acetil uréia | 20 |
| Figura 2 – Reação de obtenção da hidantoína a partir da bromo-acetil uréia com amônia | 21 |
| Figura 3 – Imidazolidina-2,4-diona | 21 |
| Figura 4 – 2-tioxo-imidazolidina-4-onas | 22 |
| Figura 5 – Preparação dos derivados da glicina | 24 |
| Figura 6 – Preparação das hidantoínas a partir de aminoácidos | 25 |
| Figura 7 – Imagem do programa computacional OSIRIS Property Explorer | 26 |
| Figura 8 – Imagem do programa computacional Molinspiration | 26 |
| Figura 9 – Estrutura da hidantoína | 29 |
| Figura 10 – Estrutura da tio-hidantoína | 30 |
| Figura 11 – Espectro de Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14) | 32 |
| Figura 12 – Espectro de RMN ¹ H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14) | 35 |
| Figura 13 – RMN ¹³ C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14) | 38 |
| Figura 14 – Perfil toxicológico <i>in silico</i> das imidazolidinas obtido pelo programa OSIRIS Property Explorer | 46 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Hidantoínas comercializadas como fármacos | 20 |
| Tabela 2 – Aminoácidos derivados da glicina obtidos pelo método de Strecker | 28 |
| Tabela 3 – Imidazolidinas resultantes do tratamento de aminoácidos derivados de glicina | 31 |
| Tabela 4 – Dados de Infravermelho das hidantoínas | 33 |
| Tabela 5 – Dados de Infravermelho das tio-hidantoínas | 33 |
| Tabela 6 – Deslocamentos químicos (ppm) das hidantoínas (RMN ¹ H) | 36 |
| Tabela 7 – Deslocamentos químicos (ppm) das tio-hidantoínas (RMN ¹ H) | 37 |
| Tabela 8 – Deslocamentos químicos (ppm) das hidantoínas (RMN ¹³ C) | 39 |
| Tabela 9 – Deslocamentos químicos (ppm) das tio-hidantoínas (RMN ¹³ C)..... | 42 |
| Tabela 10 – Propriedades moleculares calculadas para as imidazolidinas através do programa OSIRIS Property Explorer e Molinspiration | 44 |
| Tabela 11 – Cálculos da pontuação de bioatividade para as imidazolidinas obtidos através do programa Molinspiration | 47 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------|--|
| ABS | Absorção oral |
| ac. | Ácido |
| cm ⁻¹ | Centímetro inverso |
| d | Dubleto |
| Da | Daltons |
| DL | <i>Drug-likenes</i> |
| DS | <i>Drug-score</i> |
| EI | Inibidor de Enzima |
| GPCRs | Receptores acoplados à proteína G |
| HBA | Número de átomos aceptores de Hidrogênio |
| HBD | Número de átomos doadores de Hidrogênio |
| HI | Iodeto de potássio |
| Hz | Hertz |
| ICM | Modulador de canal iônico |
| IUPAC | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> |
| IV | Infravermelho |
| <i>J</i> | Joule |
| KI | Inibidor de Quinase |
| logP | Coefficiente de partição em sistema água/octanol |
| m | Multiplete |
| MHz | Megahertz |
| NCE | <i>New Chemical Entities</i> |
| NRL | Ligante de receptor nuclear; |
| P&D | Pesquisa e desenvolvimento |
| PF | Ponto de fusão |
| PhNCX | Ácidos fenil-hidantóicos |
| PI | Inibidor de protease |
| PM | Peso molecular |
| QSAR | Estudos de relações quantitativas estrutura-atividade |
| R | Rendimento |
| R ¹ | Substituinte 1 |

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| R ² | Substituinte 2 |
| RMN | Ressonância magnética nuclear |
| RNH ₃ Cl | Cloreto de amônia |
| s | Singleto |
| t | Tripleto |
| TMS | Tetrametilsilano |
| TPSA | Área de superfície polar topológica |
| WDI | <i>World Drug Index</i> |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|--------------|----------------------------|
| Δ | Catalisador ou aquecimento |
| \AA | Angstrom |
| ν | Frequência |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 OBJETIVOS | 17 |
| 2.1 Objetivo Geral | 17 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 17 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO | 18 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 23 |
| 4.1 Material | 23 |
| 4.1.1 Reagentes e Solventes | 23 |
| 4.1.2 Pontos de Fusão | 23 |
| 4.1.3 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV) | 23 |
| 4.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) | 23 |
| 4.2 Métodos | 24 |
| 4.2.1 Preparação geral para obtenção dos derivados da glicina | 24 |
| 4.2.2 Preparação geral para obtenção das hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas | 24 |
| 4.2.3 Estudos computacionais | 25 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 28 |
| 5.1 Obtenção dos derivados da glicina | 28 |
| 5.2 Obtenção das hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas | 29 |
| 5.3 Identificação espectroscópica | 31 |
| 5.3.1 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho | 31 |
| 5.3.1.1 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho para as hidantoínas | 32 |
| 5.3.1.2 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho para as tio-hidantoínas | 33 |
| 5.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio | 34 |
| 5.3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as hidantoínas | 35 |
| 5.3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as tio-hidantoínas | 36 |
| 5.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono | 37 |
| 5.3.3.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono para as hidantoínas ... | 38 |
| 5.3.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono para as tio-hidantoínas | 41 |
| 5.4 Estudos computacionais e parâmetros farmacocinéticos <i>in silico</i> | 43 |
| 6 CONCLUSÃO | 48 |
| REFERÊNCIAS | 50 |

1 INTRODUÇÃO

Os métodos de biologia estrutural e química computacional são imprescindíveis atualmente na procura e desenvolvimento de novas moléculas candidatas a fármacos (BAYER HEALTHCARE: PHARMACEUTICALS, 2014). Um dos grandes desafios da Química Medicinal no processo de planejamento de fármacos é colaborar para o aumento do percentual de sucesso na descoberta de moléculas pequenas, denominadas NCE (NCE, do inglês *New Chemical Entities*), capazes de representar novas entidades químicas com potencial de desenvolvimento clínico. A associação de técnicas computacionais e experimentais tem ampla relevância na identificação e desenvolvimento de novas moléculas bioativas a partir de grupos de compostos cibernéticos ou reais, permitindo uma análise acelerada da atividade biológica e das propriedades físico-químicas de várias moléculas de interesse. Dessa forma, novos agentes terapêuticos podem ser produzidos pela investigação de dados teóricos de estrutura-atividade e conformação tridimensional adquirido por técnicas modernas de modelagem molecular (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010; CARVALHO et. al., 2002).

Os elevados investimentos no campo da pesquisa e desenvolvimento (P&D) contrastam com o número de novos medicamentos que chegam ao mercado atualmente. Este difícil cenário tem empenhado a adoção de novas estratégias com a finalidade de aumentar a eficácia deste processo, apresentando como embasamentos as inovações científicas, tecnológicas e empresariais (FERREIRA; OLIVA; ANDRICOPULO, 2011). A maior parte dos medicamentos introduzidos recentemente no arsenal terapêutico é dependente da utilização de ferramentas computacionais envolvidas no sistema de desenvolvimento, desde a coleta e gerenciamento de dados à promoção de simulações em nível molecular (SILVA; SILVA, 2007).

Métodos computacionais são meios bastante utilizados nos programas de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, a começar da identificação de moléculas com atividade biológica até o aprimoramento das características de compostos padrões. (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). Nas indústrias farmacêuticas, a utilização de métodos computacionais para técnicas de triagem virtual, tem como objetivo a identificação de novos ligantes para alvos moleculares, facilitando na escolha de compostos orgânicos promissores como ligantes de alvos terapêuticos de interesse na etapa de otimização do protótipo. Ainda que a estratégia permaneça limitada, devido ao valor quantitativo e também às diferenças entre as estruturas moleculares idealizadas pelo programa, uma grande contribuição desta é a

capacidade de acelerar o processo de identificação de ligantes, cooperando na descoberta de fármacos (RODRIGUES et. al., 2012; LIMA, 2007).

O planejamento fundamentado na estrutura e no mecanismo de ação é o artifício mais eficiente e menos oneroso para o desenvolvimento de novos fármacos, capaz de colaborar em todos os estágios do processo, que vai desde a descoberta de protótipos (também conhecidos como "lead compounds"), sua otimização (afinidade, especificidade, eficácia e efeitos colaterais) e elaboração de compostos candidatos a testes clínicos (ANDRADE, 2012).

Portanto, para realização de uma triagem, o que se espera é uma forma rápida de se avaliar as propriedades para uma biblioteca de moléculas, empregando os dados obtidos para filtrar os grupos de moléculas que alcançaram melhor resultados nos cálculos (CARVALHO, 2011).

Desde a descoberta da hidantoína por Bayer, em 1861, este grupo de substâncias tem sido estudado exaustivamente pela indústria farmacêutica, visto que vários fármacos contendo um anel heterocíclico são utilizados na terapêutica, por apresentar importantes propriedades farmacológicas. As tio-hidantoínas que pertencem à mesma classe, também são reconhecidas por suas diversas atividades biológicas. Os derivados hidantoínicos destacam-se por apresentarem ação biológica diversificada, como por exemplo, antimicrobiana, anticonvulsivante e antiparasitária (BATEMAN, 1980 apud ROSSI; ZELNIK, 2000; OLIVEIRA et. al., 2008; ROSSI; ZELNIK, 2000).

Após as primeiras obtenções da hidantoína, vários grupos de pesquisa empenharam-se no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção em laboratório da hidantoína com uma maior pureza e com melhores rendimentos, visto que esses compostos são relatados na literatura, devido ao seu grande potencial de aplicabilidade na clínica. Desta forma, essas substâncias sintetizadas (hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas), apresentam uma grande potencialidade de expandir o arsenal terapêutico no comércio mundial de fármacos, trazendo novas perspectivas de tratamento e até mesmo de cura, de diversas doenças que acometem a população. Baseado nesse estudo pode-se dizer que esta é uma área bastante promissora, visto que ainda há muito a se descobrir nas propriedades químicas e biológicas da hidantoínas e seus respectivos derivados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas, além de realizar estudo *in silico*, para verificar suas propriedades farmacocinéticas.

2.2 Objetivos específicos

- Preparar aminoácidos utilizando benzaldeídos *para*-substituídos, cloreto de amônia e cianeto de potássio;
- Preparar ácidos fenil-hidantóicos;
- Sintetizar as hidantoínas e tio-hidantoínas;
- Caracterizar os compostos obtidos por Espectroscopia de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C ;
- Utilizar estudos computacionais (OSIRIS Property e Molinspiration) para determinação das propriedades farmacocinéticas das hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

No final do século XIX, a procura por medicamentos que fossem menos tóxicos ocasionou o ingresso de substâncias sintéticas na terapêutica que teve sua utilização largamente difundida no século XX (OLIVEIRA et. al., 2008). Aproximadamente 85% dos fármacos acessíveis na terapêutica contemporânea são de origem sintética ou até mesmo obtidos de processo de semissíntese (SABINO, 2011). Em resposta a esta alta demanda por substâncias estruturalmente inovadoras para a avaliação farmacológica, um novo paradigma se consolida na busca por protótipos e na otimização e desenvolvimento de fármacos (SANTOS, 2008).

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).

Atualmente o amplo avanço científico abrangendo os estudos químicos e farmacológicos de heterocíclicos visam obter novos compostos úteis no tratamento de várias enfermidades, sendo assim, uma das causas que levaram os núcleos de pesquisas nas universidades e as indústrias farmacêuticas a desenvolver novos fármacos com novos princípios ativos que apresentem maior eficácia e toxicidade reduzida. Portanto, para auxiliar a avaliação toxicológica de candidatos a fármacos, é feito um *screening* (avaliação) desses compostos *in silico*, ou seja, executado em computador. Estas tecnologias modernas *in silico* vem se concretizando como ferramentas relevantes no processo de planejamento de fármacos (SOUZA, 2010; BRITO, 2010).

Modelos *in silico* estão sendo utilizados nas fases iniciais de P&D na seleção e otimização de moléculas com maior potencial de desenvolvimento (WEINER, 2006 apud MODA, 2007; LESNEY, 2004 apud MODA, 2007). Os métodos computacionais predizem propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) e produzem novas entidades químicas baseado na similaridade entre compostos que já foram bastante estudados, visando melhorar tempo e custo no desenvolvimento de novas moléculas (KUROHANE, 2012).

Nos estudos computacionais (*in silico*) são obtidos as propriedades logP (lipofilicidade), solubilidade, peso molecular, *drug-likeness* e *drug-score*. O logP é definido

como o coeficiente de partição de uma substância entre as fases aquosas e orgânicas em sistema água/octanol; a solubilidade é a concentração de soluto dissolvido em um solvente em equilíbrio com o soluto não dissolvido à temperatura e pressão especificadas, ou seja, é a medida da quantidade máxima de soluto que pode ser dissolvida em um determinado solvente; peso molecular é definido como o somatório dos pesos atômicos (média da massa atômica dos átomos de um elemento de ocorrência natural) de todos os átomos da molécula; o termo *drug-likeness* mostra se um composto tem determinadas características essenciais presente na grande parte dos fármacos disponíveis no mercado, determinando a capacidade de um certo composto em ser um candidato potencial a se tornar um fármaco; o *drug-score* é a soma dos valores obtidos de todas as características do composto (*drug-likeness*, logP, solubilidade, peso molecular e riscos toxicológicos) em um único valor, para avaliar se o mesmo tem potencial para se tornar um futuro fármaco, valores mais próximos de 1 (um) indicam um bom perfil *drug-score* (LESNEY, 2004 apud MODA, 2007; SILVA; MARTINS; ANDRADE, 2004; BRUICE, 2006; MAGALHÃES, 2009).

A importância da contribuição da lipofilia no planejamento de fármacos em estudos de relações quantitativas estrutura-atividade (*QSAR*) aplicadas e desenvolvidas dentro da indústria farmacêutica, levou um pesquisador da Pfizer, chamado Christopher Andrew Lipinski (nascido em 1944 em Dundee na Escócia) a criar uma polêmica regra geral para o planejamento de fármacos. Esta descoberta ocorreu em 1995 e foi publicada em 1997, tal regra é conhecida como “regra de Lipinski” (“*Lipinski rule*”) ou “regra dos cinco” (“*five’s rule*” ou “*rule of five*”), pois para cada um dos quatro parâmetros, os valores obtidos eram próximos a cinco ou múltiplos deste (ANON, 2004; LIPINSKI et. al., 1997; LIPINSKI, 2001 apud NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009).

A “regra de Lipinski” foi feita a partir do estudo das propriedades de 2245 fármacos do banco de dados do *World Drug Index* (WDI) aprovados para a Fase II dos ensaios clínicos. Esta regra é fundamentada em características físico-químicas dos compostos analisados, entre elas: existência de menos do que 5 doadores de ligação de hidrogênio (expresso pela soma de OH e NH na molécula); peso molecular menor do que 500 Da (Daltons); LogP menor do que 5 (cinco) e menos do que 10 aceptores de ligação de hidrogênio (expresso pela soma de átomos de N e O). As classes terapêuticas oralmente ativas que são exceção a “regra de Lipinski” consistem nos antibióticos, antifúngicos, vitaminas e glicosídeos cardiotônicos, devido estas classes apresentarem características estruturais que permitem ao fármaco agir como substrato para transportadores que incidem naturalmente (LIPINSKI, 2004 apud AFONSO, 2008; LIPINSKI, 1997 apud MAGALHÃES, 2009).

Várias substâncias sintéticas podem ser obtidas a partir de derivações de anéis heterocíclicos, destacando-se as hidantoínas devido a sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos (OLIVEIRA et. al., 2008). Alguns exemplos de hidantoínas comercializadas como fármacos estão listados na tabela abaixo (Tabela 1).

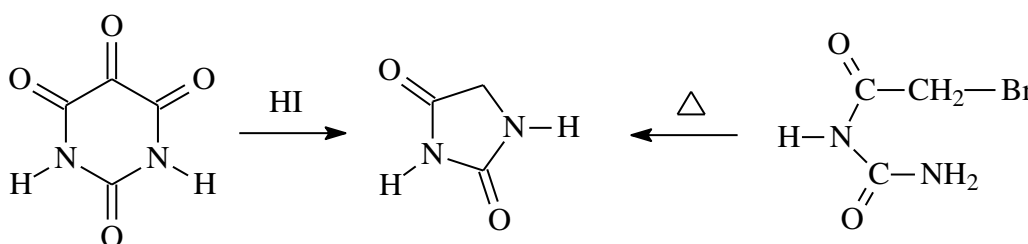
Tabela 1 – Hidantoínas comercializadas como fármacos.

| Nome Genérico | Nome Comercial | Indicação |
|-----------------|----------------|--------------------|
| Alantoína | - | Cicatrizante |
| Dantrolene | Dantrium® | Relaxante muscular |
| Fenitoína | Hidantal® | Anticonvulsivante |
| Nitrofurantoína | Macroantina® | Antibacteriano |

Fonte: PEREIRA, 2003; LISBOA et al., 2012; STEFANI et al., 2009; MEJÍA et. al., 2007.

O primeiro relato da obtenção de hidantoínas, também conhecidas como imidazolidina-2,4-diona, foi em 1861, quando Bayer a obteve ao realizar um estudo a respeito do ácido úrico. A mesma passou a ter esta denominação por ter sido obtida através de redução completa da alantoína (FINKBEINER, 1965). Ainda no mesmo ano, Bayer obteve a hidantoína pela redução do ácido aloxânico com iodeto de hidrogênio, e em 1864, obteve-a através do aquecimento da bromo-acetil uréia (Figura 1) (WERE, 1950).

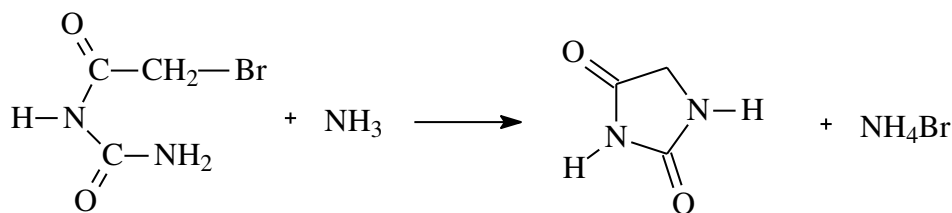
Figura 1 - Reações de obtenção da hidantoína a partir do ac. aloxânico e da bromo-acetil uréia.



Fonte: Elaborada pela autora.

Em 1870, Strecker estudando a reação entre a bromo-acetil uréia com amônia em meio alcoólico sugeriu a estrutura das imidazolidinas aceita atualmente (Figura 2) (WERE, 1950).

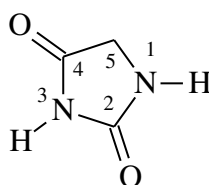
Figura 2 - Reação de obtenção da hidantoína a partir da bromo-acetil uréia com amônia.



Fonte: Elaborada pela autora.

A hidantoína é um composto heterocíclico de cinco membros com fórmula molecular $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, que corresponde ao 2,4-di-ceto-tetra-hidro-imidazol, sendo também denominada imidazolidina-2,4-diona, esta última de acordo com as recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) (OLIVEIRA, 2008 apud PIRES et. al., 2009). A troca dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína por átomos de enxofre origina os tioxo derivados, que possuem uma reatividade maior se comparados aos análogos carbonilados (MIOLO, 2013). A hidantoína possui dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 e dois grupos carbonílicos nas posições 2 e 4 do anel (Figura 3). Este grupo de compostos heterocíclicos desperta amplo interesse por ser de ocorrência natural e apresentar atividade biológica (DUTCHER; JOHSON; BRUCE, 1945; MIOLO, 2013).

Figura 3 - Imidazolidina-2,4-diona.

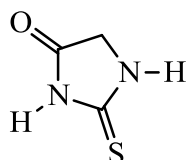


Fonte: Elaborada pela autora.

Alterações estruturais no anel imidazolidínico originam seus respectivos derivados, que têm ocasionado grande impacto na indústria farmacêutica por modificar suas propriedades físico-químicas, além de apresentarem atividade farmacológica diversificada com uma ampla multiplicidade de aplicações, como por exemplo, ação antimicrobiana, anticonvulsivante, analgésica, sedativa e antiparasitária (LUCIO NETO; MELO-CAVALCANTE, 2011). Quando átomos de oxigênio carbonílicos são substituídos por átomos de enxofre, vários tioxo derivados originam-se. As tio-hidantoínas são também denominadas 2-tio-hidantoínas ou 2-tioxo-imidazolidina-4-onas (Figura 4), estas são heterocíclicos pentagonais que apresentam no anel como as imidazolidinas, dois átomos de

nitrogênio nas posições 1 e 3, um grupo tioxo na posição C-2 e um grupo carbonílico na posição C-4, de acordo com o sistema de numeração seguido pela IUPAC. As tio-hidantoínas, da mesma forma que as hidantoínas, também tem sido componente de intenso estudo devido apresentar uma gama de atividades biológicas úteis (SOUZA, 2010).

Figura 4 - 2-tioxo-imidazolidina-4-onas.



Fonte: Elaborada pela autora.

Desde então, o núcleo hidantoínico e seus derivados têm sido estudados, em relação às suas propriedades químicas e biológicas, dada sua grande potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos produtos, com diversas aplicações (OLIVEIRA, 2008 apud PIRES et. al., 2009).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Reagentes e Solventes

Foram utilizados os seguintes reagentes para a síntese dos aminoácidos e derivados imidazolidínicos: cianeto de potássio; cloreto de amônio; cloreto de metilamônio; cloreto de butilamônio; 4-isopropil-benzaldeído; 4-metóxi-benzaldeído; 4-metil-benzaldeído; 4-cloro-benzaldeído; 4-etil-benzaldeído; benzaldeído; ácido clorídrico; hidróxido de potássio; fenilisocianato e fenilisotiocianato, das marcas Aldrich, Merck, Vetec e Nuclear para síntese.

Os solventes utilizados foram: metanol; tolueno; etanol; clorofórmio; dimetilsulfóxido deuterado das marcas Merck e Vetec para análise.

4.1.2 Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram observados no aparelho MICROQUÍMICA, modelo MQAPF-301, na razão de aquecimento de 1°C por minuto.

4.1.3 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM modelo MB100 M séries em pastilhas de brometo de potássio (KBr) e as bandas foram expressas em cm^{-1} (Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – UFPB).

4.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

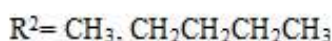
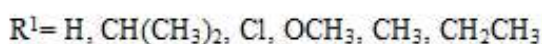
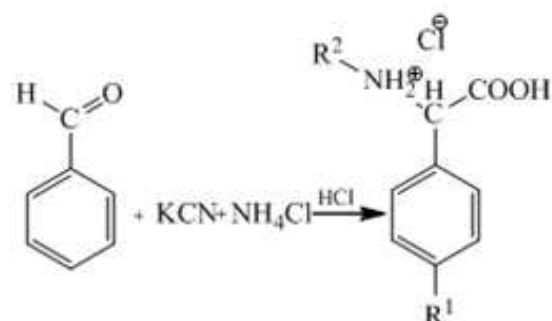
Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados no aparelho VARIAN modelo Mercury 200 e Varian Unity Plus 300, tendo como referência interna tetrametilsilano (TMS). Os espectros de RMN ^1H foram obtidos na frequência de 200MHz e os de RMN ^{13}C na frequência de 50MHz (Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – UFPB).

4.2 Métodos

4.2.1 Preparação geral para obtenção dos derivados da glicina

Para obtenção dos derivados da glicina utilizou-se a síntese de Strecker, a qual envolve a reação de cianeto de potássio, cloreto de amônia ou cloreto de metilamônia ou cloreto de butilamônia, que em seguida foram dissolvidos em água destilada. Quantidades equimolares de aril-aldeídos dissolvidos em metanol foram adicionadas em pequenas porções com vigorosa agitação mecânica, a reação continuou por duas horas. Foi adicionada às misturas água destilada e em seguida adicionou-se tolueno. As fases toluênicas foram separadas e extraídas com solução aquosa de ácido clorídrico (HCl) 6N. Os extratos ácidos foram refluxados por 8 horas formando os produtos desejados sob a forma de cristais brancos após resfriamento. Os cristais foram purificados por recristalização em etanol-água (1:1) resultando nos aminoácidos sob a forma de hidrocloreto (Figura 5) (ATHAYDE-FILHO et. al., 2003).

Figura 5 – Preparação dos derivados da glicina.



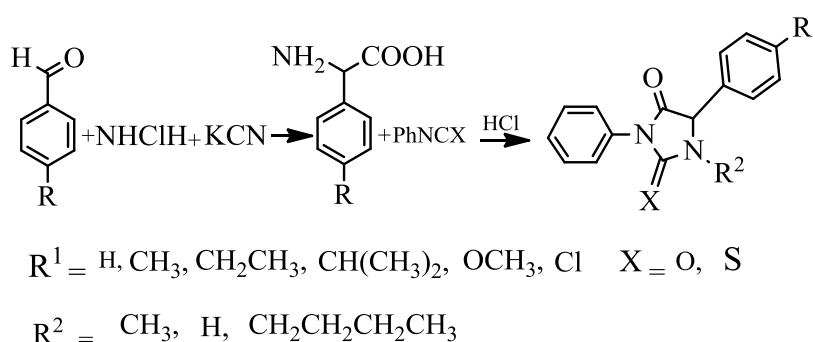
Fonte: Elaborada pela autora.

4.2.2 Método geral para obtenção das hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas

Os aminoácidos obtidos através do procedimento descrito no item 4.2.1 foram tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato obtendo-se os ácidos fenil-hidantóicos que foram ciclizados com uma solução aquosa de HCl fornecendo as respectivas hidantoínas e tio-hidantoínas (LUIS et al., 2010) (Figura 6). Os compostos obtidos tiveram suas estruturas

confirmadas por espectroscopia de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

Figura 6 – Preparação das hidantoínas a partir de aminoácidos.

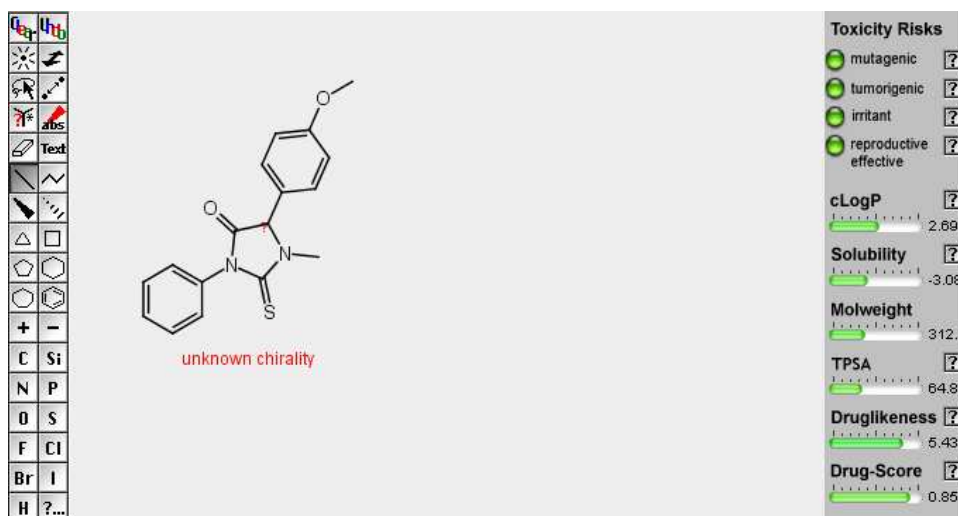


Fonte: Elaborada pela autora.

4.2.3 Estudos computacionais

Para os estudos computacionais (*in silico*) foi utilizado o programa OSIRIS Property Explorer da Acetilion Pharmaceuticals Ltd (Figura 7) que permite desenhar estruturas químicas bidimensionais e calcular várias propriedades relevantes na seleção de novas substâncias candidatas a fármacos. As propriedades calculadas foram: peso molecular, *drug-likeness*, *drug-score* e a área de superfície polar topológica (TPSA), que é a soma das áreas de superfícies de van der Waals dos átomos polares (oxigênio e nitrogênio). Com o auxílio da função $\% \text{ABS} = 109 - (0.345 \times \text{TPSA})$ foi calculado o percentual de absorção oral teóricos para os compostos. O risco toxicológico dos compostos imidazolidínicos também foi avaliado quanto a efeitos na reprodução, efeitos irritantes, tumorigenicidade e mutagenicidade por meio de cores (vermelho = alto risco, amarelo = risco moderado e verde = sem risco).

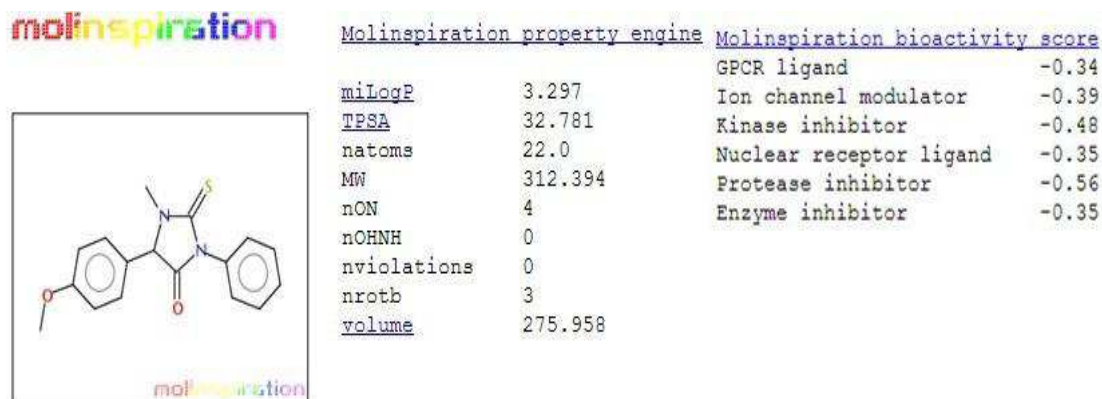
Figura 7 – Imagem do programa computacional OSIRIS Property Explorer.



Fonte: Organic Chemistry Portal, 2014.

Posteriormente, foi utilizado o programa Molinspiration (Figura 8) que permite o cálculo do LogP, número de átomos aceptores de Ligações Hidrogênio (HBA) e número de átomos doadores de Ligações de Hidrogênio (HBD) O Molinspiration também foi utilizado para determinar os possíveis alvos biológicos dos compostos.

Figura 8 – Imagem do programa computacional Molinspiration.



Fonte: Molinspiration, 2014.

Esta metodologia é baseada na regra dos cinco de Lipinski onde estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco deve apresentar valores para 4 (quatro) parâmetros múltiplos de 5 (cinco): logP menor do que 5, peso molecular menor que 500 Da, aceptores de ligação de hidrogênio menor que 10 e doadores de ligação de hidrogênio menor que 5. Dessa forma, a molécula pode apresentar apenas 1 (uma) violação a um destes parâmetros para ser

candidato a fármaco. Portanto, estas regras permitem uma boa previsão do perfil de biodisponibilidade oral para moléculas novas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção dos derivados da glicina

Por meio da síntese de Strecker foram obtidos 12 (doze) aminoácidos derivados da glicina, também se verificou os pontos de fusão - PF (°C) e rendimentos - R (%) (Tabela 2). Os aminoácidos derivados da glicina apresentaram bom rendimento, variando de 40 a 90%.

Os seguintes aminoácidos foram sintetizados: N-metil-C-fenilglicina (AA-01); N-metil-C-4-isopropilfenilglicina (AA-02); N-metil-C-4-clorofenilglicina (AA-03); N-metil-C-4-metóxfenilglicina (AA-04); N-metil-C-4-metilfenilglicina (AA-05); N-metil-C-4-etilfenilglicina (AA-06); C-4-isopropilfenilglicina (AA-07); C-4-clorofenilglicina (AA-08); C-4-metóxfenilglicina (AA-09); C-4-metilfenilglicina (AA-10); C-4-etilfenilglicina (AA-11); N-butil-C-4-fenilglicina (AA-12).

Tabela 2 – Aminoácidos derivados da glicina obtidos pelo método de Strecker.

| Aminoácido | KCN (mol) | RNH ₃ Cl (mol) | Aril aldeído (mol) | PF (°C) | R (%) | R ¹ | R ² |
|------------|--------------|------------------------------|-----------------------|------------|----------|-----------------------------------|---|
| AA-01 | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 232 | 90 | H | CH ₃ |
| AA-02 | 0,062 | 0,062 | 0,062 | 165 | 63 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ |
| AA-03 | 0,13 | 0,13 | 0,13 | 235 | 85 | Cl | CH ₃ |
| AA-04 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 170 | 78 | OCH ₃ | CH ₃ |
| AA-05 | 0,33 | 0,33 | 0,33 | 179 | 68 | CH ₃ | CH ₃ |
| AA-06 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 163 | 67 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ |
| AA-07 | 0,11 | 0,11 | 0,11 | 182 | 72 | CH(CH ₃) ₂ | H |
| AA-08 | 0,18 | 0,18 | 0,18 | 246 | 40 | Cl | H |
| AA-09 | 0,37 | 0,37 | 0,37 | 230 | 70 | OCH ₃ | H |
| AA-10 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 229 | 63 | CH ₃ | H |
| AA-11 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 231 | 73 | CH ₂ CH ₃ | H |
| AA-12 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 204 | 78 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |

***Legenda:** KCN – Cianeto de potássio; RNH₃Cl – Cloreto de amônia; PF (°C) – Ponto de fusão; R (%) – Rendimento; R¹ e R² – Substituintes.

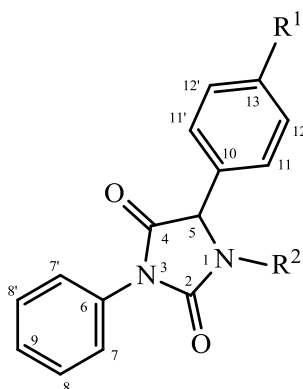
Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 Obtenção das hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas

Através da estratégia de empregar derivados C e N-substituídos da glicina como intermediários-chave para a síntese, os aminoácidos foram tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato e, em seguida, ciclizados com ácido clorídrico, resultando ao final 24 derivados imidazolidínicos, sendo 12 hidantoínas (Figura 9) e 12 tio-hidantoínas (Figura 10) as quais foram analisadas quanto ao ponto de fusão, rendimento, R¹ e R² (substituintes) e X que para as hidantoínas é oxigênio (O) e para as tio-hidantoínas é enxofre (S) (Tabela 3).

Hidantoínas obtidas

Figura 9 – Estrutura da hidantoína.

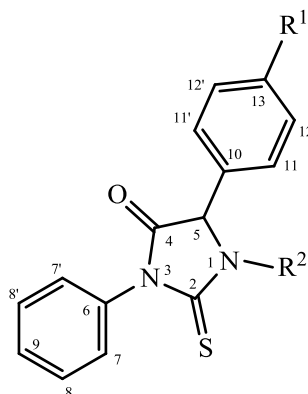


Fonte: Elaborada pela autora.

- 5-(4-metilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-05);
- 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-07);
- 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-09);
- 5-(4-etilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-10);
- 5-(4-clorofenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-12);
- 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14);
- 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-15);
- 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-18);
- 3,5-difenil-1-butil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-19);
- 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-20);
- 3,5-difenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-21);
- 5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-23).

Tio-hidantoínas obtidas

Figura 10 – Estrutura da tio-hidantoína.



Fonte: Elaborada pela autora.

- 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-01);
- 3,5-difenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-02);
- 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-03);
- 5-(4-metilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-04);
- 5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-06);
- 5-(4-metóxfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-08);
- 5-(4-etilfenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-11);
- 5-(4-clorofenil)-3-fenil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-13);
- 5-(4-etilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-16);
- 3,5-difenil-1-butil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-17);
- 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-22);
- 5-(4-5-4-clorofenil)-3-fenil-1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (HPA-24).

Tabela 3 – Imidazolidinas resultantes do tratamento de aminoácidos derivados de glicina.

| Imidazolidina | Aminoácido | X | PF (°C) | R (%) | R ¹ | R ² |
|---------------|------------|---|------------|----------|-----------------------------------|---|
| HPA-01 | AA-04 | S | 207-208 | 72 | OCH ₃ | CH ₃ |
| HPA-02 | AA-01 | S | 189-190 | 78 | H | CH ₃ |
| HPA-03 | AA-07 | S | 255 | 74 | CH(CH ₃) ₂ | H |
| HPA-04 | AA-10 | S | 215-216 | 78 | CH ₃ | H |
| HPA-05 | AA-10 | O | 198-199 | 77 | CH ₃ | H |
| HPA-06 | AA-05 | S | 190 | 88 | CH ₃ | CH ₃ |
| HPA-07 | AA-05 | O | 112 | 76 | CH ₃ | CH ₃ |
| HPA-08 | AA-09 | S | 226-228 | 85 | OCH ₃ | H |
| HPA-09 | AA-09 | O | 188-190 | 87 | OCH ₃ | H |
| HPA-10 | AA-11 | O | 216-218 | 78 | CH ₂ CH ₃ | H |
| HPA-11 | AA-11 | S | 247 | 73 | CH ₂ CH ₃ | H |
| HPA-12 | AA-08 | O | 188-189 | 86 | Cl | H |
| HPA-13 | AA-08 | S | 213-215 | 87 | Cl | H |
| HPA-14 | AA-07 | O | 220 | 90 | CH(CH ₃) ₂ | H |
| HPA-15 | AA-02 | O | 206 | 85 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ |
| HPA-16 | AA-06 | S | 166-168 | 84 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ |
| HPA-17 | AA-12 | S | 211-212 | 90 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| HPA-18 | AA-06 | O | 200-201 | 89 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ |
| HPA-19 | AA-12 | O | 222-224 | 90 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| HPA-20 | AA-04 | O | 200-201 | 89 | OCH ₃ | CH ₃ |
| HPA-21 | AA-01 | O | 189-190 | 78 | H | CH ₃ |
| HPA-22 | AA-02 | S | 218-219 | 81 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ |
| HPA-23 | AA-03 | O | 206 | 73 | Cl | CH ₃ |
| HPA-24 | AA-03 | S | 215-216 | 73 | Cl | CH ₃ |

*Legenda: PF (C°) – Ponto de fusão; R (%) – Rendimento; R¹ e R² – Substituintes.

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Identificação espectroscópica

A identificação espectroscópica dos compostos obtidos foi de extrema importância, pois as estruturas das hidantoínas e tio-hidantoínas foram determinadas com base na análise das informações fornecidas nos espectros de absorção no Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C.

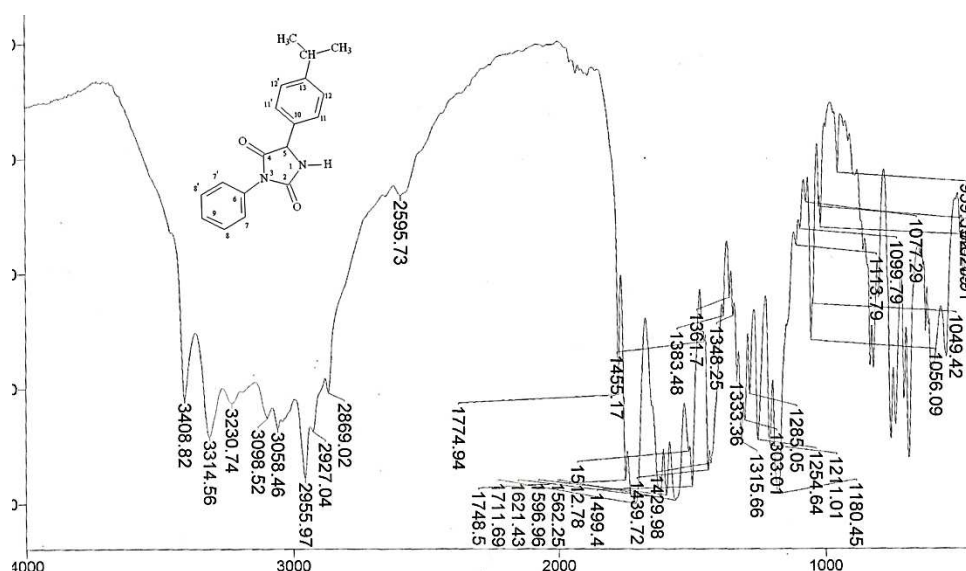
5.3.1 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho

As hidantoínas e tio-hidantoínas (compostos imidazolidínicos) apresentaram bandas vibracionais que confirmaram a obtenção do anel imidazolidínico, caracterizado pelos grupos funcionais N-H, C=O e C=S. Também foi possível observar bandas características dos grupos

exocíclicos da molécula, como C-H aromáticos (3100 a 3000 cm^{-1}) e alifáticos (3000 a 2900 cm^{-1}), C=C aromáticos (1600 a 1400 cm^{-1}) e outras relativas aos substituintes da posição 13 (R^1).

Para ilustrar segue o espectro de infravermelho do composto 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14) (Figura 11). Este apresentou as seguintes bandas: 3314 cm^{-1} (ν -N-H); 1711 cm^{-1} (ν -C=O); 2955 cm^{-1} (deformação axial de C-H de aromáticos); 2927 , 2869 (deformação axial de C-H de metila); 1621 , 1499 , 1455 cm^{-1} (deformação axial de C=C do anel aromático); 1056 cm^{-1} (deformação angular no plano de C-H).

Figura 11 – Espectro de Infravermelho da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).



Fonte: Elaborada pela autora.

5.3.1.1 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho para as hidantoínas

Os espectros de IV das hidantoínas apresentaram bandas de absorção entre 3412 e 3236 cm^{-1} , correspondentes às deformações axiais das ligações N-H, sendo que estas bandas não ocorreram para os compostos HPA-07, HPA-15, HPA-18, HPA-19, HPA-20 e HPA-23. Também foram observadas duas bandas entre 1725 e 1711 cm^{-1} , referentes à deformação das carbonilas (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados de Infravermelho das hidantoínas.

| Hidantoína | R ¹ | R ² | N-H | C=O |
|------------|-----------------------------------|---|------|------|
| HPA-05 | CH ₃ | H | 3236 | 1715 |
| HPA-07 | CH ₃ | CH ₃ | - | 1717 |
| HPA-09 | OCH ₃ | H | 3317 | 1718 |
| HPA-10 | CH ₂ CH ₃ | H | 3241 | 1711 |
| HPA-12 | Cl | H | 3318 | 1723 |
| HPA-14 | CH(CH ₃) ₂ | H | 3314 | 1711 |
| HPA-15 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | - | 1718 |
| HPA-18 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | - | - |
| HPA-19 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | - | - |
| HPA-20 | OCH ₃ | CH ₃ | - | - |
| HPA-21 | H | CH ₃ | 3412 | 1719 |
| HPA-23 | Cl | CH ₃ | - | 1725 |

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.1.2 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho para as tio-hidantoínas

As tio-hidantoínas apresentaram bandas de absorção entre 3167 e 3154 cm⁻¹, correspondentes à deformação axial da ligação N-H, sendo que essa banda não ocorreu quando havia substituintes em R². Observaram-se bandas entre 1763 e 1725 cm⁻¹, referentes a deformações axiais das carbonilas. Entre 1523 e 1503 cm⁻¹ apareceram bandas características da deformação axial da tiocarbonila (Tabela 5).

Tabela 5 – Dados de Infravermelho das tio-hidantoínas.

| Tio-hidantoína | R ¹ | R ² | N-H | C=O | C=S |
|----------------|-----------------------------------|---|------|------|------|
| HPA-01 | OCH ₃ | CH ₃ | - | 1743 | 1510 |
| HPA-02 | H | CH ₃ | - | 1749 | 1505 |
| HPA-03 | CH(CH ₃) ₂ | H | 3157 | 1761 | 1517 |
| HPA-04 | CH ₃ | H | 3154 | 1759 | 1520 |
| HPA-06 | CH ₃ | CH ₃ | - | 1746 | 1513 |
| HPA-08 | OCH ₃ | H | 3154 | 1757 | 1515 |
| HPA-11 | CH ₂ CH ₃ | H | 3162 | 1761 | 1518 |
| HPA-13 | Cl | H | 3167 | 1763 | 1520 |
| HPA-16 | CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | - | 1750 | 1511 |
| HPA-17 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | - | - | - |
| HPA-22 | CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | - | 1742 | 1523 |
| HPA-24 | Cl | CH ₃ | - | 1725 | 1503 |

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

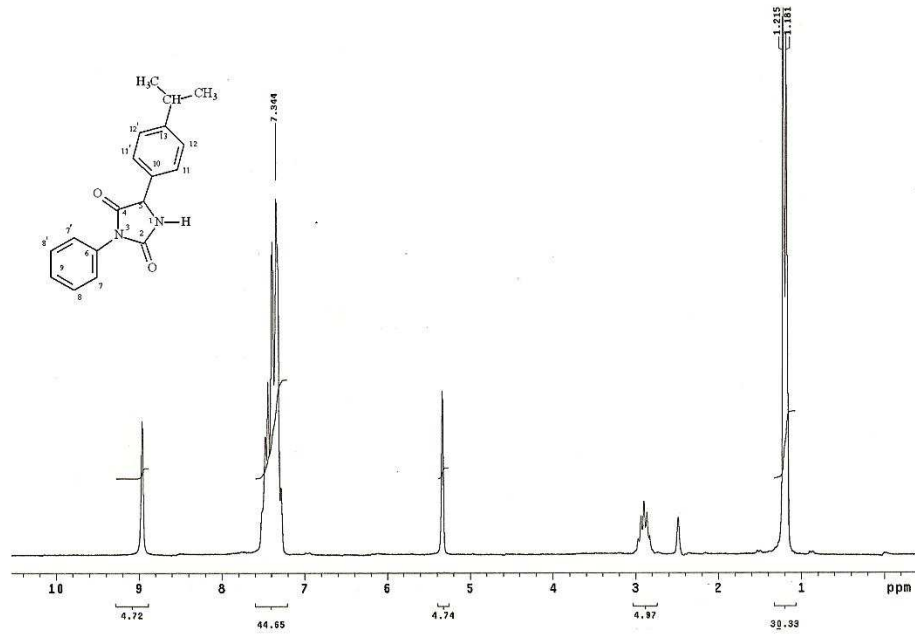
Na espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H) verificaram-se os sinais característicos dos hidrogênios presentes nas estruturas das hidantoínas e tiohidantoínas. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz. As multiplicidades dos sinais foram indicadas pelas seguintes abreviações: singlete (s), dubleto (d), tripleto (t) e multipletos (m).

Os sinais presentes em todos os compostos foram: um singlete entre 5,2 e 5,6 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono 5 do anel imidazolidínico e multipletos na região de 6,9 a 7,7 ppm, característicos dos prótons aromáticos. Nos compostos substituídos com H no R^2 foram detectados singletos entre 8,8 e 11 ppm, referentes a estes prótons; enquanto nos compostos substituídos com metila em R^2 foram detectados singletos entre 2,7 e 3,2 ppm. Os demais sinais referem-se aos substituintes da posição 13 (R^1).

Para os compostos HPA-15 e HPA-22 não foi possível obter seus espectros, devido a problemas que ocorreram no momento da análise.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para o composto HPA-14 (Figura 12), apresentou os seguintes deslocamentos químicos: em 1,22 ppm apresentou um dubleto referente aos seis hidrogênios metílicos do grupo isopropil, com $J= 6,8$ Hz; um septeto em 2,90 ppm pelo acoplamento do hidrogênio metínico com os hidrogênios metílicos do grupo isopropil, com $J=6,8$ Hz; um singlete em 5,38 ppm referente ao hidrogênio do grupo CH do anel imidazolidínico, este apresentando-se mais desprotegido que o CH do grupo isopropil devido a proximidade ao átomo de nitrogênio (mais eletronegativo), bem como pela tensão do anel; e um multipletos entre 7,50-7,16 ppm com integração para os nove hidrogênios aromáticos.

Figura 12 – Espectro de RMN ^1H da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).



Fonte: Elaborada pela autora.

5.3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as hidantoínas

Os dados referentes à espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as hidantoínas encontram-se na tabela seguinte (Tabela 6).

Tabela 6 – Deslocamentos químicos (ppm) das hidantoínas (RMN ¹H).

| Hidantoína | R ¹ | R ² | H5 | Aromáticos |
|------------|--|---|------|--------------------------------|
| HPA-05 | CH ₃ : 2,49 (s, 3H) | H: 9,21 (s, 1H) | 5,52 | 7,71-7,41 (m, 9H) |
| HPA-07 | CH ₃ : 2,31 (s, 3H) | CH ₃ : 2,78 (s, 3H) | 5,23 | 7,52-7,38 (m, 9H) |
| HPA-09 | OCH ₃ : 3,71 (s, 3H) | H: 8,86 (s, 1H) | 5,16 | 6,95 (m, 4H) e 7,32 (m, 5H) |
| HPA-10 | CH ₂ CH ₃ : 1,16 (t, 3H) 2,60 (q, 2H) | H: 8,97 (s, 1H) | 5,33 | 7,51-7,24 (m, 9H) |
| HPA-12 | Cl | H: 8,99 (s, 1H) | 5,63 | 7,55-7,31 (m, 9H) |
| HPA-14 | CH(CH ₃) ₂ : 1,22 (d, 6H) 2,90 (septeto, 1H) | H: 8,97 (s, 1H) | 5,38 | 7,50-7,16 (m, 9H) |
| HPA-18 | CH ₂ CH ₃ : 1,15 (t, 3H) 2,61 (q, 2H) | CH ₃ : 2,78 (s, 3H) | 5,26 | 7,51-7,26 (m, 9H) |
| HPA-19 | - | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 0,80 (t, 3H) 1,31 (sexteto, 2H) 1,57 (m, 2H) 3,28 (m, 1H _a) 4,20 (m, 1H _b) | 5,32 | 7,47-7,38 (m, 10H) |
| HPA-20 | OCH ₃ : 3,73 (s, 3H) | CH ₃ : 2,75 (s, 3H) | 5,16 | 7,00-7,49 (m, 9H) |
| HPA-21 | - | CH ₃ : 2,81 (s, 3H) | 5,30 | 7,55-7,39 (m, 10H) |
| HPA-23 | Cl | CH ₃ : 2,81 (s, 3H) | 5,33 | 7,55-7,37 (m, 9H) |

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as tio-hidantoínas

Os dados seguintes (Tabela 7) referem-se à espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para as tio-hidantoínas.

Tabela 7 – Deslocamentos químicos (ppm) das tio-hidantoínas (RMN ¹H).

| Tio-hidantoína | R ¹ | R ² | H5 | Aromáticos |
|----------------|--|---|------|--------------------|
| HPA-01 | OCH ₃ : 3,77 (s, 3H) | CH ₃ : 3,10 (s, 3H) | 5,54 | 7,50-7,28 (m, 9H) |
| HPA-02 | - | CH ₃ : 3,23 (s, 3H) | 5,48 | 7,53-7,35 (m, 10H) |
| HPA-03 | CH(CH ₃) ₂ : 1,21 (d, 6H) 2,90 (septeto, 1H) | H: 10,99 (s, 1H) | 5,55 | 7,54-7,28 (m, 9H) |
| HPA-04 | CH ₃ : 2,27 (s, 3H) | H: 10,99 (s, 1H) | 5,49 | 7,47-7,24 (m, 9H) |
| HPA-06 | CH ₃ : 2,30 (s, 3H) | CH ₃ : 3,09 (s, 3H) | 5,50 | 7,49-7,24 (m, 9H) |
| HPA-08 | OCH ₃ : 3,73 (s, 3H) | H: 10,96 (s, 1H) | 5,49 | 7,51-7,27 (m, 9H) |
| HPA-11 | CH ₂ CH ₃ : 1,18 (t, 3H) 2,64 (q, 2H) | H: 11,04 (s, 1H) | 5,58 | 7,54-7,28 (m, 9H) |
| HPA-13 | Cl | H: 10,00 (s, 1H) | 5,63 | 7,55-7,28 (m, 9H) |
| HPA-16 | CH ₂ CH ₃ : 1,18 (t, 3H) 2,61 (q, 2H) | CH ₃ : 3,12 (s, 3H) | 5,54 | 7,47-7,30 (m, 9H) |
| HPA-17 | - | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 0,80 (t, 3H) 1,24 (sexteto, 2H) 1,49 (m, 2H) 3,13 (m, 1H _a) 4,06 (m, 1H _b) | 5,64 | 7,50-7,35 (m, 10H) |
| HPA-24 | Cl | CH ₃ : 3,14 (s, 3H) | 5,65 | 7,59-7,36 (m, 9H) |

Fonte: Dados da pesquisa.

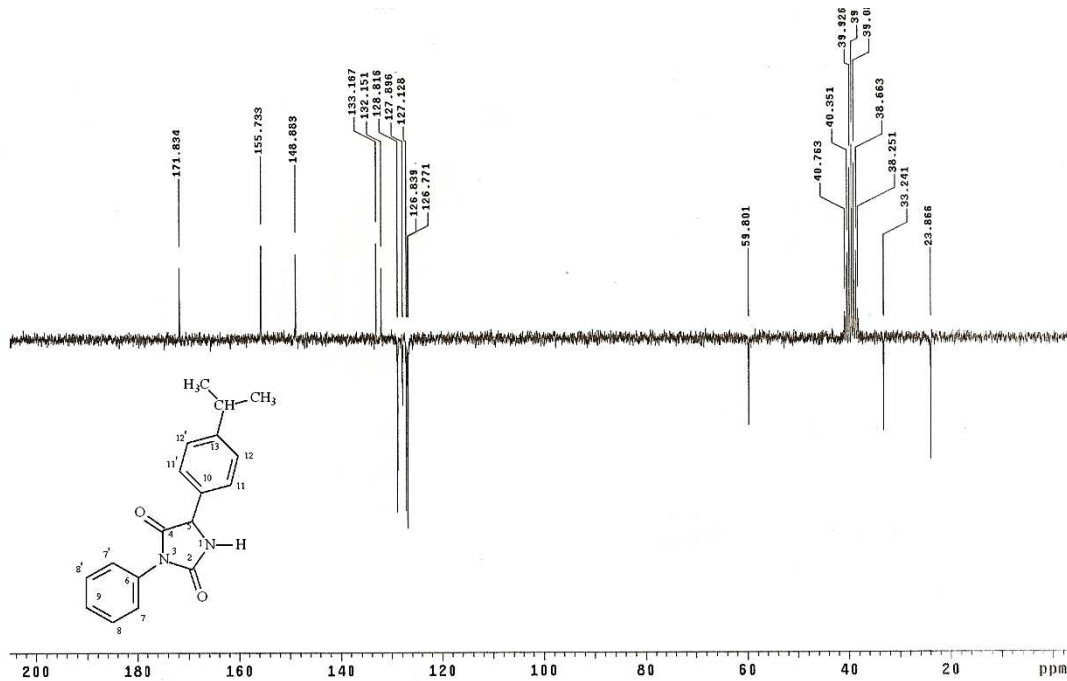
5.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

Nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³C) observaram-se as absorções características dos átomos de carbono existentes nas moléculas de hidantoínas e tio-hidantoínas. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm.

Para os compostos HPA-15 e HPA-22 não foi possível obter seus espectros, devido a dificuldades que sucederam no momento da análise.

O espectro de RMN ¹³C (Figura 13) para o composto HPA-14 mostrou que os carbonos apresentaram os seguintes deslocamentos químicos: 23,9 ppm referente aos carbonos metílicos do grupo isopropil; 33,2 ppm, sinal do carbono metínico do grupo isopropil, mais desprotegido devido à maior proximidade ao anel aromático; 59,8 ppm sinal do carbono metínico do anel imidazolidínico apresentando grande desproteção devido a proximidade ao átomo de nitrogênio e também pela tensão anelar. O composto apresentou ainda, sinais em 155,7 referentes à carbonila C-2 e, 171,8 referentes à carbonila C-4.

Figura 13 – RMN ^{13}C da 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidin-2,4-diona (HPA-14).



Fonte: Elaborada pela autora.

5.3.3.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono para as hidantoínas

Os carbonos carbonílicos apresentaram seus deslocamentos nas seguintes regiões: entre 154 e 156 ppm para as carbonilas C-2 e entre 173 e 170 ppm para as carbonilas C-4. Os carbonos 5 foram caracterizados por sinais entre 64 e 59 ppm. Os carbonos aromáticos apresentaram seus deslocamentos na região de 159 a 114 ppm, sendo as variações nos valores devido aos efeitos dos substituintes em C-13 (R^1) (Tabela 8).

Tabela 8 – Deslocamentos químicos (ppm) das hidantoínas (RMN ¹³C).

| (continua) | | | | | | |
|------------|---|-------------------------|-------|---|-------|-------|
| Composto | R ¹ | R ² | C5 | Aromáticos | C2 | C4 |
| HPA-05 | CH ₃ 21,07 | - | 60,19 | 127,2 (C11, 11') 127,3 (C7, 7') 128,4 (12, 12') 129,3 (C8, 8') 129,8 (C9) 132,4 (C10) 133,0 (C6) 138,4 (C13) | 156,2 | 172,3 |
| HPA-07 | CH ₃ 20,8 | CH ₃ 27,9 | 64,8 | 126,7 (C11,11') 127,7 (C7, 7') 128,8 (C12, 12') 129,7 (C8, 8') 128,1 (C9) 130,6 (C10) 132,3 (C6) 138,5 (C13) | 155,3 | 170,7 |
| HPA-09 | OCH ₃ 55,5 | - | 59,9 | 129,3 (C11,11') 129,2 (C7, 7') 114,4 (C12, 12') 128,8 (C8, 8') 128,4 (C9) 130,2 (C10) 140,3 (C6) 159,4 (C13) | 154,8 | 173,2 |
| HPA-10 | CH ₂ CH ₃ 15,7(CH ₃) 27,9(CH ₂) | - | 59,8 | 127,1 (C11,11') 128,8 (C7, 7') 126,9 (C12, 12') 128,2 (C8, 8') 127,9 (C9) 132,2 (C10) 133,1 (C6) 144,3 (C13) | 155,8 | 171,9 |
| HPA-12 | Cl | - | 62,2 | 118,1 (12, 12') 122,1 (C11,11') 129,1 (C9) 129,2 (8, 8') 129,4 (7, 7') 133,1 (C10) 137,6 (C6) 140,2 (C13) | 154,8 | 172,6 |
| HPA-14 | CH(CH ₃) ₂ 23,9 (CH ₃) 33,2 (CH) | - | 59,8 | 126,8 (12, 12') 128,9 (C11,11') 127,9 (C9) 127,1 (C8, 8') 126,9 (C7, 7') 132,2 (C10) 133,2 (C6) 148,9 (C13) | 155,7 | 171,8 |

| (conclusão) | | | | | | |
|-------------|---|--|------|-----------------|-------|-------|
| Composto | R ¹ | R ² | C5 | Aromáticos | C2 | C4 |
| HPA-18 | CH ₂ CH ₃ 15,6 (CH ₃) 28,0 (CH ₂) | CH ₃ 30,7 | 64,9 | 127,8 (12, 12') | 155,3 | 170,7 |
| | | | | 126,9 (C11,11') | | |
| | | | | 128,1 (C9) | | |
| | | | | 128,5 (8, 8') | | |
| | | | | 128,6 (7, 7') | | |
| | | | | 130,9 (C10) | | |
| | | | | 132,3 (C6) | | |
| 144,8 (C13) | | | | | | |
| HPA-19 | - | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 18,4 (CH ₃) 24,1 (CH ₂) 33,2 (CH ₂) 49,6 (CH ₂) | 70,7 | 132,9 (12, 12') | 156,2 | 172,5 |
| | | | | 133,7 (C11,11') | | |
| | | | | 132,9 (C9) | | |
| | | | | 133,73 (8, 8') | | |
| | | | | 134,2 (7, 7') | | |
| | | | | 134,3 (C10) | | |
| | | | | 137,8 (C6) | | |
| 138,7 (C13) | | | | | | |
| HPA-20 | OCH ₃ 55,9 | CH ₃ 28,5 | 65,3 | 115,3 (12, 12') | 160,5 | 171,8 |
| | | | | 129,1 (C11,11') | | |
| | | | | 127,5 (C9) | | |
| | | | | 129,7 (8, 8') | | |
| | | | | 129,7 (7, 7') | | |
| | | | | 125,8 (C10) | | |
| | | | | 132,5 (C6) | | |
| 156,1 (C13) | | | | | | |
| HPA-21 | - | CH ₃ 30,7 | 65,0 | 128,8 (12, 12') | 155,2 | 170,4 |
| | | | | 128,0 (C11,11') | | |
| | | | | 128,9 (C9) | | |
| | | | | 131,2 (8, 8') | | |
| | | | | 128,6 (7, 7') | | |
| | | | | 129,0 (C10) | | |
| | | | | 132,2 (C6) | | |
| 133,3 (C13) | | | | | | |
| HPA-23 | Cl | CH ₃ 28,2 | 64,3 | 129,1 (12, 12') | 155,2 | 170,1 |
| | | | | 128,6 (C11,11') | | |
| | | | | 126,8 (C9) | | |
| | | | | 129,8 (8, 8') | | |
| | | | | 128,8 (7, 7') | | |
| | | | | 132,1 (C10) | | |
| | | | | 132,6 (C6) | | |
| 133,7 (C13) | | | | | | |

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono para as tio-hidantoínas

Os carbonos carbonílicos (C-4) apresentaram seus deslocamentos na região de 173 a 172 ppm. Os carbonos das tiocarbonilas (C-2) apareceram na região de 183 a 181 ppm. Os carbonos 5 apresentaram-se em torno de 67 a 62 ppm, e os carbonos aromáticos apresentam seus deslocamentos na região característica de 159 a 114 ppm, sendo as variações nos valores devido aos efeitos dos substituintes em C-13 (R^1) (Tabela 9).

Tabela 9 – Deslocamentos químicos (ppm) das tio-hidantoínas (RMN ¹³C).

(continua)

| Composto | R ¹ | R ² | C5 | Aromáticos | C2 | C4 |
|----------|---|-------------------------|------|--|-------|-------|
| HPA-01 | OCH ₃ 55,3 | CH ₃ 32,4 | 67,1 | 114,8 (12, 12') 128,9 (C11,11') 128,8 (C9) 129,4 (8, 8') 129,4 (7, 7') 124,6 (C10) 133,9 (C6) 159,9 (C13) | 181,6 | 171,9 |
| HPA-02 | - | CH ₃ 32,9 | 68,8 | 128,6 (12, 12') 129,4 (C11,11') 129,4 (C9) 129,5 (8, 8') 129,7 (7, 7') 134,1 (C10) 135,2 (C6) 130,2 (C13) | 183,6 | 172,2 |
| HPA-03 | CH(CH ₃) ₂ 23,9 (CH ₃) 33,2 (CH) | - | 62,6 | 127,0 (12, 12') 128,7 (C11,11') 128,7 (C9) 128,8 (8, 8') 128,9 (7, 7') 131,8 (C10) 133,4 (C6) 149,2 (C13) | 182,7 | 172,9 |
| HPA-04 | CH ₃ 21,2 | - | 63,1 | 127,4 (12, 12') 129,2 (C11,11') 129,3 (C9) 129,4 (8, 8') 131,1 (7, 7') 131,7 (C10) 133,7 (C6) 138,9 (C13) | 183,1 | 173,4 |
| HPA-06 | CH ₃ 21,0 | CH ₃ 32,7 | 67,6 | 129,2 (12, 12') 128,0 (C11,11') 128,0 (C9) 130,2 (8, 8') 129,0 (7, 7') 129,9 (C10) 134,0 (C6) 139,3 (C13) | 182,0 | 172,1 |
| HPA-08 | OCH ₃ 55,6 | - | 62,7 | 114,8 (12, 12') 122,8 (C11,11') 128,8 (C9) 129,2 (8, 8') 129,3 (7, 7') 126,5 (C10) 133,6 (C6) 159,9 (C13) | 182,9 | 173,5 |

| (conclusão) | | | | | | |
|-------------|---|--|------|---|-------|-------|
| Composto | R ¹ | R ² | C5 | Aromáticos | C2 | C4 |
| HPA-11 | CH ₂ CH ₃ 15,7 (CH ₃) 28,0 (CH ₂) | - | 62,6 | 127,1 (12, 12') 128,4 (C11,11') 128,7 (C9) 128,8 (8, 8') 128,9 (7, 7') 131,7 (C10) 133,4 (C6) 144,6 (C13) | 182,7 | 172,9 |
| HPA-13 | Cl | - | 62,1 | 128,8 (12, 12') 128,9 (C11,11') 128,9 (C9) 129,1 (8, 8') 129,1 (7, 7') 133,3 (C10) 133,4 (C6) 133,6 (C13) | 182,9 | 172,5 |
| HPA-16 | CH ₂ CH ₃ 15,4 (CH ₃) 27,9 (CH ₂) | CH ₃ 32,5 | 67,4 | 127,9 (12, 12') 128,8 (C11,11') 128,8 (C9) 128,9 (8, 8') 128,9 (7, 7') 130,0 (C10) 133,9 (C6) 145,1 (C13) | 181,8 | 171,8 |
| HPA-17 | - | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ 13,7 (CH ₃) 19,5 (CH ₂) 28,5 (CH ₂) 44,9 (CH ₂) | 66,0 | 128,2 (12, 12') 128,2 (C11,11') 129,01 (C9) 129,04 (8, 8') 129,04 (7, 7') 133,1 (C10) 133,8 (C6) 129,5 (C13) | 181,6 | 172,0 |
| HPA-24 | Cl | CH ₃ 32,6 | 66,9 | 129,4 (12, 12') 128,9 (C11,11') 128,9 (C9) 129,9 (8, 8') 129,9 (7, 7') 131,8 (C10) 133,8 (C6) 134,1 (C13) | 182,0 | 171,4 |

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 Estudos computacionais e parâmetros farmacocinéticos *in silico*

Nos estudos computacionais (*in silico*) utilizando o programa OSIRIS Property Explorer calculou-se a área de superfície polar topológica (TPSA), o percentual de absorção oral teóricos através da função %ABS= 109-(0.345xTPSA), peso molecular, *drug-likeness* e *drug-score*. Também foram avaliados os riscos toxicológicos dos compostos imidazolidínicos

(efeitos na reprodução, efeitos irritantes, tumorigenicidade e mutagenicidade). Já no programa Molinspiration obteve-se o LogP, número de átomos aceptores de Hidrogênio (HBA), número de átomos doadores de Hidrogênio (HBD) e também foi determinado os possíveis alvos biológicos das imidazolidinas (Tabela 10).

Tabela 10 – Propriedades moleculares calculadas para as imidazolidinas através do programa OSIRIS Property Explorer e Molinspiration.

| Parâmetros de Lipinski | | | | | | | | | |
|------------------------|-------|-----|-----|-----|-----------|------------------------|--------|------|------|
| Imidazolidina | LogP | PM | HBA | HBD | Violações | TPSA (Å ²) | %ABS | DL | DS |
| HPA-01 | 3,297 | 312 | 4 | 0 | 0 | 64,87 | 86,619 | 5,43 | 0,85 |
| HPA-02 | 3,24 | 282 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 7,2 | 0,86 |
| HPA-03 | 4,508 | 310 | 3 | 1 | 0 | 64,43 | 86,771 | 1,97 | 0,67 |
| HPA-04 | 3,444 | 282 | 3 | 1 | 0 | 64,43 | 86,771 | 3,05 | 0,79 |
| HPA-05 | 2,903 | 266 | 4 | 1 | 0 | 49,41 | 91,953 | 3,95 | 0,83 |
| HPA-06 | 3,689 | 296 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 3,94 | 0,81 |
| HPA-07 | 3,148 | 280 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 2,71 | 0,82 |
| HPA-08 | 3,052 | 298 | 4 | 1 | 0 | 73,66 | 83,587 | 4,56 | 0,84 |
| HPA-09 | 2,511 | 282 | 5 | 1 | 0 | 58,64 | 88,769 | 5,44 | 0,86 |
| HPA-10 | 3,369 | 280 | 4 | 1 | 0 | 49,41 | 91,953 | 5,02 | 0,8 |
| HPA-11 | 3,91 | 296 | 3 | 1 | 0 | 64,43 | 86,771 | 4,11 | 0,77 |
| HPA-12 | 3,132 | 286 | 4 | 1 | 0 | 49,41 | 91,953 | 6,53 | 0,79 |
| HPA-13 | 3,673 | 302 | 3 | 1 | 0 | 64,43 | 86,771 | 5,68 | 0,76 |
| HPA-14 | 3,967 | 294 | 4 | 1 | 0 | 49,41 | 91,953 | 2,87 | 0,73 |
| HPA-15 | 4,212 | 308 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 1,62 | 0,7 |
| HPA-16 | 4,155 | 310 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 5,0 | 0,78 |
| HPA-17 | 4,678 | 324 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 5,35 | 0,71 |
| HPA-18 | 3,614 | 294 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 3,77 | 0,81 |
| HPA-19 | 4,137 | 308 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 5,83 | 0,75 |
| HPA-20 | 2,756 | 296 | 5 | 0 | 0 | 49,85 | 91,801 | 4,18 | 0,87 |
| HPA-21 | 2,699 | 266 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 5,95 | 0,88 |
| HPA-22 | 4,752 | 324 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 2,85 | 0,7 |
| HPA-23 | 3,377 | 300 | 4 | 0 | 0 | 40,62 | 94,986 | 5,27 | 0,8 |
| HPA-24 | 3,918 | 316 | 3 | 0 | 0 | 55,64 | 89,804 | 6,52 | 0,77 |

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.

Os resultados dos cálculos mostraram que todos os compostos atenderam às regras de Lipinski, o que sugere que estes apresentarão uma boa biodisponibilidade oral, representando fortes candidatos a futuros fármacos.

Uma boa biodisponibilidade oral é uma das características mais almejavéis de um novo fármaco. A biodisponibilidade oral humana se refere à fração do fármaco administrado que

chega de fato à via sistêmica, ou seja, à corrente sanguínea do paciente, onde poderá encontrar seu receptor-alvo e exercer o efeito terapêutico (LIPINSKI et. al., 2001 apud TONIN, 2009).

A lipofilicidade é utilizada para estimar se uma substância poderá apresentar uma apropriada absorção em sistemas biológicos e como indicativo de uma boa absorção, o valor de LogP não deve ser superior a cinco (PEREIRA, 2013). Todas as imidazolidinas apresentaram valores inferiores a 5 para LogP (lipofilicidade) variando de 2,511-4,752.

Adicionalmente, o peso molecular variou de 266-324; o número de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) ficou entre 3-5; e o número de doadores de ligação de hidrogênio (HBD) variou de 0-1.

Dessa forma, observou-se que as imidazolidinas sintetizadas não violaram as regras de Lipinski, indicando assim potenciais candidatos a novos fármacos.

A regra de Lipinski estabelece que um fármaco ativo administrado por via oral não deve violar mais do que uma das seguintes condições: menos de 5 doadores de ligação hidrogênio (expresso pela soma de OH e NH na molécula); peso molecular menor do que 500 Da; logP menor que 5; menos de 10 aceptores de ligação hidrogênio (expresso pela soma de átomos de N e O) (CRUZ, 2012; LIPINSKI, 2004 apud MAGALHÃES, 2009).

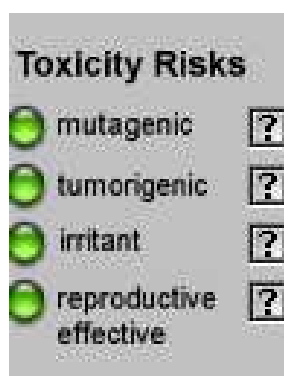
As imidazolidinas mostraram ainda valores de TPSA inferiores a 140 \AA^2 , entre 40,62-73,66, o que sugere uma boa permeabilidade da molécula na membrana plasmática celular, com valores de percentagem de absorção oral (%ABS) entre 83,587-94,986. Os compostos HPA-01 e HPA-08 apresentaram os maiores valores de TPSA, 64,87 e 73,66, respectivamente, sugerindo que a biodisponibilidade oral e a absorção devem ser menores que os demais compostos sintetizados.

Os valores positivos de *drug-score* entre 0,1 e 1,0 indicam que a molécula contém frequentemente grupos farmacofóricos, que são usualmente encontrados em produtos farmacêuticos. O valor de *drug-score* combina registros de *drug-likeness*, lipofilicidade, solubilidade, massa molecular e riscos de toxicidade em um único valor que pode ser empregado para predizer o potencial dos compostos virem a ser novos fármacos. Já valores positivos para *drug-likeness* indicam que o composto contém predominantemente fragmentos que são muitas vezes presentes na maioria dos fármacos existentes no mercado (ORGANIC CHEMISTRY PORTAL, 2014).

Os resultados dos cálculos mostraram que as imidazolidinas apresentaram valores de *drug-score* positivos entre 0,67 a 0,88 e valores positivos para *drug-likeness* variando de 1,62 a 7,2.

Na avaliação do perfil toxicológico *in silico* (Figura 14) usando o software OSIRIS Property Explorer, observou-se que os compostos imidazolidínicos revelaram-se isentos de riscos tóxicos (efeitos na reprodução, efeitos irritantes, tumorigenicidade e mutagenicidade), já que todos apresentaram a cor verde (sem risco). No entanto, os alertas de risco não dão uma previsão da toxicidade totalmente confiável, visto que não se deve concluir que pela ausência deste alerta uma substância, em particular, é completamente livre de qualquer efeito tóxico. Contudo, ressalta o perfil promissor desses compostos para estudos experimentais mais aprofundados. Desta forma, a avaliação *in silico* da toxicidade, não elimina a necessidade dos testes toxicológicos tradicionais (*in vivo*) (ORGANIC CHEMISTRY PORTAL, 2014; MAGALHÃES, 2009).

Figura 14 – Perfil toxicológico *in silico* das imidazolidinas obtido pelo programa OSIRIS Property Explorer.



Fonte: Organic Chemistry Portal, 2014.

Em meio às diversas famílias de receptores de membrana, os receptores acoplados à proteína G (*G protein-coupled receptors* - GPCRs) compõem a maior família de proteínas codificadas pelo genoma humano. Além de participarem em vários processos fisiológicos essenciais para a vida humana, estas proteínas são alvos terapêuticos para mais de 50% dos fármacos vendidos mundialmente (HOELZ et. al., 2013). A bioatividade de todos os 24 compostos foi avaliada para distintos receptores do corpo humano, com seis critérios de atividade de fármacos sendo observados, na forma de valores numéricos (*scores*): atividade do ligante de GPCR, modulação de canais iônicos, inibição da atividade da quinase, atividade de ligante de receptor nuclear, inibição da atividade de protease, e atividade de inibição de enzima (PEREIRA, 2013).

Os receptores acoplados à proteína G mostraram-se como possíveis alvos biológicos para as imidazolidinas HPA-05, HPA-09, HPA-10, HPA-12, HPA-14, HPA-15, HPA-18,

HPA-19, HPA-20, HPA-21 e HPA-23, já que esses compostos apresentaram valores (*scores*) de atribuição numérica positivos, quando sua bioatividade foi prevista no programa computacional Molinspiration. Isto indica uma melhor probabilidade de uma molécula ser ativa. Os valores positivos para GPCRL variaram de +0,01 a +0,15. Apenas a imidazolidina HPA-19 apresentou valor positivo para a categoria modulador de canal iônico (ICM), o que mostra que esse composto além de ter os receptores acoplados à proteína G como possível alvo biológico também pode atuar como modulador de canais iônicos. Nas outras categorias os valores para as imidazolidinas foram negativos (Tabela 11).

Tabela 11 – Cálculos da pontuação de bioatividade para as imidazolidinas obtidos através do programa Molinspiration.

| Imidazolidina | GPCRL | ICM | KI | NRL | PI | EI |
|----------------------|--------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| HPA-01 | -0,34 | -0,39 | -0,48 | -0,35 | -0,56 | -0,35 |
| HPA-02 | -0,38 | -0,33 | -0,54 | -0,44 | -0,62 | -0,33 |
| HPA-03 | -0,17 | -0,38 | -0,54 | -0,37 | -0,39 | -0,28 |
| HPA-04 | -0,31 | -0,49 | -0,66 | -0,58 | -0,56 | -0,39 |
| HPA-05 | +0,01 | -0,24 | -0,32 | -0,35 | -0,26 | -0,29 |
| HPA-06 | -0,38 | -0,40 | -0,53 | -0,42 | -0,62 | -0,38 |
| HPA-07 | 0,00 | -0,16 | -0,19 | -0,21 | -0,33 | -0,25 |
| HPA-08 | -0,26 | -0,47 | -0,59 | -0,50 | -0,50 | -0,36 |
| HPA-09 | +0,04 | -0,23 | -0,27 | -0,27 | -0,20 | -0,26 |
| HPA-10 | +0,11 | -0,13 | -0,29 | -0,22 | -0,12 | -0,20 |
| HPA-11 | -0,19 | -0,37 | -0,61 | -0,44 | -0,42 | -0,29 |
| HPA-12 | +0,06 | -0,15 | -0,29 | -0,34 | -0,24 | -0,26 |
| HPA-13 | -0,25 | -0,41 | -0,63 | -0,57 | -0,54 | -0,36 |
| HPA-14 | +0,12 | -0,15 | -0,23 | -0,15 | -0,11 | -0,19 |
| HPA-15 | +0,09 | -0,08 | -0,14 | -0,06 | -0,20 | -0,16 |
| HPA-16 | -0,27 | -0,29 | -0,50 | -0,30 | -0,48 | -0,29 |
| HPA-17 | -0,17 | -0,26 | -0,44 | -0,23 | -0,36 | -0,24 |
| HPA-18 | +0,09 | -0,06 | -0,18 | -0,10 | -0,21 | -0,16 |
| HPA-19 | +0,15 | +0,04 | -0,15 | -0,07 | -0,12 | -0,23 |
| HPA-20 | +0,02 | -0,16 | -0,16 | -0,16 | -0,28 | -0,23 |
| HPA-21 | +0,02 | -0,09 | -0,19 | -0,22 | -0,32 | -0,19 |
| HPA-22 | -0,26 | -0,30 | -0,45 | -0,25 | -0,46 | -0,28 |
| HPA-23 | +0,05 | -0,09 | -0,17 | -0,20 | -0,32 | -0,22 |
| HPA-24 | -0,33 | -0,33 | -0,50 | -0,41 | -0,60 | -0,35 |

Legenda: GPCRL – Ligante GPCR; ICM – Modulador de Canal Iônico; KI – Inibidor de Quinase; NRL – Ligante de Receptor Nuclear; PI – Inibidor de Protease; EI – Inibidor de Enzima.

Fonte: Dados da pesquisa.

6 CONCLUSÃO

Foram sintetizados, inicialmente, doze aminoácidos derivados da glicina pela síntese de Strecker, tratados com fenilisocianato ou fenilisotiocianato, resultando em 24 imidazolidinas, sendo 12 hidantoínas e 12 tio-hidantoínas N-substituídas, caracterizadas pela análise dos dados de Espectroscopia de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Para os compostos HPA-15 e HPA-22 não foi possível obter os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , devido a interferências que ocorreram no momento da análise.

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

Os resultados demonstraram que todas as hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas apresentaram valores inferiores a 5 para LogP (lipofilicidade); peso molecular menor que 500 Da (Daltons); número de aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) menor que 10; e número de doadores de ligação de hidrogênio (HBD) inferior a 5. Portanto, não houve violação de nenhum parâmetro da regra dos cinco de Lipinski, sugerindo que esses compostos não terão problemas com a biodisponibilidade oral.

Adicionalmente, todas as imidazolidinas 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 compostos HPA-01 e HPA-08 exibiram os maiores valores de TPSA, 64,87 e 73,66, respectivamente, sugerindo que a biodisponibilidade oral e a absorção devem ser menores que os demais compostos sintetizados.

Os valores positivos de *drug-score* entre 0,1 e 1,0 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 as imidazolidinas não apresentaram risco de toxicidade. 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 as imidazolidinas HPA-05, HPA-09, HPA-10, HPA-12, HPA-14, HPA-15, HPA-18, HPA-19, HPA-20, HPA-21 e HPA-23, confirmado pelos valores positivos. Somente a imidazolidina HPA-19 apresentou valor

positivo para a categoria modulador de canal iônico. Scores positivos indicam uma melhor probabilidade de uma molécula ser ativa.

Os dados teóricos obtidos no estudo apontam as hidantoínas e tio-hidantoínas N-substituídas como potenciais candidatas a novos fármacos.

REFERÊNCIAS

AFONSO, I. F. **Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos farmacocinéticos e toxicológicos in silico de derivados heterocíclicos com atividade antimicrobiana**. 2008. 136f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Rio de Janeiro.

ANDRADE, P. **Planejamento, síntese e avaliação da atividade biológica de potenciais inibidores da enzima trans-sialidases de *Trypanosoma cruzi***. 2012. 121f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ATHAYDE-FILHO, P. F.; MILLER, J.; SIMAS, A. M.; LIRA, B. F.; LUIS, J. A. S.; ZUCKERMAN-SCHPECTOR, J. Synthesis, characterization and crystallographic studies of three 2-aryl-3-methyl-4-aryl-1,3-thiazolium-5-thiolates. **Synthesis**, n. 5, p. 685-690, 2003.

BAYER HEALTHCARE: PHARMACEUTICALS. **Química Computacional e Biologia Estrutural**. Disponível em: <<http://www.bayerpharma.com.br/pt/pesquisa-desenvolvimento/tecnologias-tendencias/tecnologias-pesquisa/quimica-computacional-biologia-estrutural/index.php>>. Acesso em: 25 Abr. 2014.

BRITO, M. A. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 22-29, Out. 2010.

BRUCE, P. Y. Química orgânica. 4ª ed., v. 1, cap. 1, p. 4. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

CARVALHO, G. A. U. **Avaliação do uso de técnicas de MMGBSA na triagem virtual de bibliotecas de ligantes para o desenvolvimento de fármacos contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi***. 2011. 166f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Química, João Pessoa.

CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, A. D. L.; BERNARDES, L. S. C. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 428-438, Set. 2002.

CRUZ, D. R. **Desenvolvimento e validação de metodologias computacionais de desenho de fármacos baseado em fragmentos químicos**. 2012. 97f. Dissertação (Mestrado em Química Medicinal) – Universidade do Minho, Escola de Ciências, Braga.

DUTCHER, J. V.; JOHNSON, J. R.; BRUCE, W. F. Gliotoxi. VI. The nature of the sulfur linkages. Conversion to desthiogliotoxin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 67, p. 1736-1745, 1945.

FERREIRA, R. S.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 34, n. 10, p. 1770-1778, Jul. 2011.

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

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, São Paulo, p. 24-36, Dez. 2008.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, Set. 2010.

HOELZ, L. V. B.; FREITAS, G. B. L.; TORRES, P. H. M.; FERNANDES, T. V. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; SILVA, J. F. M.; PASCUTTI, P. G.; ALENCASTRO, R. B. Receptores Acoplados à Proteína G. **Rev. Virtual Quim.**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 5, p. Out. 2013.

KUROHANE, C. A. **Estudo das relações estrutura-toxicidade de agrotóxicos**. 2012. 126f. Dissertação (Mestrado Profissional em Química) – Universidade Federal de São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química, São Carlos.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Quim. Nova**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, Dez. 2007.

LISBOA, M. V.; PINHEIRO, A. L. B.; SANTOS, M. A. V.; BAPTISTA, A. F.; SOUSA, A. P. C.; NETO, A. A. P. V.; SANTOS, J. N. Influence of laser therapy and muscle relaxant on the masseter muscle under occlusal wear - an ultrastructural study. **Int. J. Morphol**, Bahia, v. 30, n. 3, p. 999-1006, Set. 2012.

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.

LUCIO NETO, M. P.; MELO-CAVALCANTE, A. M. Derivados imidazolidínicos: usos clínicos em anestesiologia e na terapia da dor. In: LUCIO NETO, MANOEL PINHEIRO. **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. Cap. 1, p. 23.

LUIS, J. A. S.; BARBOSA FILHO, J. M.; FREITAS LIRA, B.; ALMEIDA MEDEIROS, I.; SOARES LIMA DE MORAIS, L. C.; ANJOS, R. M.; SANTOS, A. F.; OLIVEIRA, C. S.; ATHAYDE-FILHO, P. F. Synthesis of new imidazolidin-2,4-dione and 2-thioxo-

imidazolidin-4-ones *via* C-phenylglycine derivatives. **Moleculares**, v. 15, p. 1985-1886, Mar. 2010.

MAGALHÃES, U. O. **Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* de derivados heterocíclicos com atividade leishmanicida**. 2009. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Rio de Janeiro.

MEJÍA, G. C.; BARRERA, T. C.; FIGUEROA, J. L. A.; MEJÍA, J. C.; ANDRADE, R. L. Antibiotics incorporation in artemia franciscana nauplii, metanauplii, juveniles and adults, and their inhibitory action on *Aeromonas hydrophila* bactéria. **Hidrobiológica**, México, v. 17, n. 1, p. 53-60, 2007.

MIOLO, L. M. F. **Síntese de tiazolidina-2-tio-hidantoína e seus derivados e estudo de suas propriedades farmacológicas**. 2013. 44f. Monografia (Conclusão do curso) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre.

MODA, T. L. **Desenvolvimento de modelos *in silico* de propriedades de ADME para a triagem de novos candidatos a fármacos**. 2007. 82f. Dissertação (Mestrado em Ciências: Física Aplicada) – Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos.

MOLINSPIRATION. **Calculation of Molecular Properties**. Disponível em: <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>. Acesso em: 07 Jul. 2014.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Rev. Virtual Quim.**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 227-240, Ago. 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewArticle/55/103>>. Acesso em: 03 Jul. 2014.

OLIVEIRA, S. M.; SILVA, J. B. P.; HERNANDES, M. Z.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoína. **Quim. Nova**, Recife, v. 31, n. 3, p. 614-622, Mar. 2008.

ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. **OSIRIS property explorer**. Disponível em: <<http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>>. Acesso em: 07 Jul. 2014.

PEREIRA, J. R. C. Tratamento de cicatrizes patológicas com a associação de cepalin, heparina e alantoína. **Rev. Bras. Med.**, v. 60, n. 8, p. 603-608, Ago. 2003.

PEREIRA, W. L. **Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de isobenzofuran-1(3H)-onas C-3 funcionalizadas**. 2013. 152f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Viçosa.

PIRES, D. C.; STOCKLER-PINTO, D. V. B.; SCIAMARELI, J.; COSTA, J. R.; DINIZ, M. F.; IHA, K.; DUTRA, R. C. L. Síntese e caracterização por espectroscopia no infravermelho de agente de ligação à base de hidantoína, utilizado em propelentes compósitos. **Journal of Aerospace Technology and Management**, São José dos Campos, v. 1, n.2, p. 177-184, Nov. 2009.

RODRIGUES, R. P.; MANTOANI, S. P.; ALMEIDA, J.R.; PINSETTA, F. R.; SEMIGHINI, E. P.; SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. **Rev. Virtual Quím.**, Goiânia, v. 4, n. 6, p. 739-776, Dez. 2012.

ROSSI, M. H.; ZELNIK, R. Contribuição à química das imidazolidinadionas: síntese de ciclanilideno-hidantoínas. **Arq. Inst. Biol.**, v. 67, n. 1, Ago. 2000. Disponível em: <http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/V67_1/contribuicao_%20a_quim.html>. Acesso em 01 Maio 2014.

SABINO, E. B. **Desenvolvimento de sistema de vetorização a base de novo derivado tiofênico**. 2011. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal Do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina.

SANTOS, L. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas**. 2008. 233f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis.

SILVA, L. A.; MARTINS, C. R.; ANDRADE, J. B. Por que todos os nitratos são solúveis? **Quim. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 6, Dez. 2004.

SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Modelagem molecular de proteínas-alvo por homologia estrutural: homology modeling of target proteins. **Revista Eletrônica de Farmácia**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 15-26, Jun. 2007.

SOUZA, S. A. **Síntese e caracterização de novas imidazolidinas-2,4-diona e 2-tioxo-4-ona com potencialidade para atividade biológica**. 2010. 107f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Química, João Pessoa.

STEFANI, G. P.; HIGA, M.; PASTORINO, A. C.; CASTRO, A. P. B. M.; FOMIN, A. B. F.; JACOB, C. M. A. Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos. **Rev. Bras. Aleg. Imunopatol.**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 18-26, Jan. 2009.

TONIN, L. T. D. **Síntese e avaliação da atividade antiprotozoário, antitumoral e antimicrobiana de 1-fenilsubstituído- β -carbolicinas contendo os grupos n-alquil-carboxamida, 1,2,4-triazol e 1,3,4-tiadiazol na posição-3**. 2009. 294f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Química, Maringá.

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