

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TÁRSIS AUGUSTO ALEXANDRE CHAGAS

**NOVA ESTRÁTEGIA DE SÍNTESE DE TIOHIDANTOÍNAS: ESTUDO  
DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E DOCKING MOLECULAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química.

Porto Alegre, Outubro/2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TÁRSIS AUGUSTO ALEXANDRE CHAGAS

**NOVA ESTRATÉGIA DE SÍNTESE DE TIOHIDANTOÍNAS: ESTUDO  
DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E DOCKING MOLECULAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Prof. Dr. Juliana Maria Forain Miolo Schneider  
Co-orientador

Porto Alegre, Outubro/2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Chagas, Társis Augusto Alexandre  
NOVA ESTRATÉGIA DE SÍNTESE DE TIOHIDANTOÍNAS:  
ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E DOCKING  
MOLECULAR / Társis Augusto Alexandre Chagas. -- 2024.  
120 f.  
Orientador: Paulo Henrique Schneider.

Coorientador: Juliana Maria Forain Miolo Schneider.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de  
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. tiohidantoínas bicíclicas. 2. química medicinal.  
3. síntese orgânica. 4. docking molecular. 5. relação  
de estrutura-atividade. I. Schneider, Paulo Henrique,  
orient. II. Forain Miolo Schneider, Juliana Maria,  
coorient. III. Título.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, no período entre Setembro/2022 e Outubro/2024, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do(a) Professor(a) Doutor(a) Paulo Henrique Schnieder e Co-orientação do(a) Professor(a) Doutor(a) Juliana Maria Forain Miolo Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

- Prof. Dr. José Fernando Ruggiero Bachega
- Prof. Dr. Felipe Lange Coelho
- Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch
- Prof. Dr. Orientador Paulo Henrique Schneider
- Prof. Dr. Co-orientador Juliana M. F. M. Schneider

*Aos meus pais, Jaqueline Chagas e Arlington  
Chagas, todas as minhas conquistas, sempre.*

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, pois vejo nEle o início e o fim de todas as coisas, as visíveis e as invisíveis.*

*Aos meus pais, Jaqueline e Arlington, pois nunca mediram esforços em ajudar, sendo minha base para que eu pudesse trilhar o melhor caminho e assim alcançar meus sonhos. Aos meus irmãos, Thiago e João, pois nossa amizade e companheirismo nos mantem fortes e persistentes nessa jornada. Vocês são minha inspiração. A minha vó Etelvina, que mesmo tão longe sempre se faz presente com sua sabedoria.*

*Aos meus professores e orientadores, Juliana Schneider e Paulo Schneider, obrigado por toda conversa, acolhimento e disposição em me ouvir para compartilhar seus conhecimentos não somente no campo da química como para a vida. Eternamente grato.*

*Ao meu professor Rodrigo Ligabue-Braun, que sempre se mostrou cordial e esteve me ajudando ao longo desse trabalho, além de compartilhar um bom café a qualquer momento do dia.*

*Aos meus amigos de longa data, Argel Batassini, Junior Matté, Julyana Gonçalves, Nicolas Villanova, Mariana Gomes e Thaís Matté, pois nossa amizade vai muito além de dividir um apartamento, vocês tornam a vida muito mais rica em episódios divertidos e que nunca nos falte o bom “basquetin, somzin e sorvetin”.*

*Aos amigos que fiz na química medicinal Pedro Leardin, Gustavo Hagen e Matias Victory, por a tanto tempo estarem dividindo essa trincheira, estando sempre juntos, apoiando com toda conversa, role e conhecimento.*

*Aos colegas e amigos do laboratório 306 que fiz ao longo desse período no LAMOCA, obrigado pela parceria e ajuda nos afazeres da bancada, tornando o ambiente de trabalho muito mais agradável. Sempre dividindo a vidraria e o café, formando boas memórias nesse trajeto. Feliz, pois nossa amizade se estende além do laboratório. Cada um, na sua maneira, se tornou muito especial para minha vida e profissionalismo.*

*Aos professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS que colaboraram para minha formação;*

*À banca examinadora desta dissertação, pela avaliação e ótimas colaborações neste trabalho;*

*Por fim, agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS.*

*“-What are you waiting for?*

*You’re faster than this.*

*Don’t think you are... know you are. ”*

*(Morpheus for Neo, Matrix 1999)*

*“Grandes são as obras do Senhor, e para serem  
estudadas por todos os que nelas se comprazem. ”*

*(Salmo 111:2)*



## RESUMO

Hidantoínas e tiohidantoínas são consideradas estruturas privilegiadas na química medicinal por estar presente na composição de muitos medicamentos, como a fenitoína e nitrofurantoína. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma de síntese para obter tiohidantoínas bicíclicas fundidas. Atritando aspectos dentro da química verde, assegurando uma síntese segura como redução de passos reacionais, solvente menos nocivo e aplicação de ácido bórico para auxiliar na formação de produto. Além de investigar a ação do trietilortoformato no consumo da água no meio reacional. Além disso, foram realizados estudos *in silico* para avaliar as propriedades físico-químicas e o caráter preditivo ADMETox dos compostos sintetizados, para melhor compreensão da relação estrutura-atividade.

Palavras-Chave: tiohidantoínas bicíclicas; síntese orgânica; docking molecular; relação estrutura-atividade.

## ABSTRACT

Hydantoins and thiohydantoins are considered privileged structures in medicinal chemistry due to their presence in many drugs, such as phenytoin and nitrofurantoin. Our research group developed a synthetic route to obtain fused bicyclic thiohydantoins. By incorporating aspects of green chemistry, we ensured a safe synthesis, including fewer reaction steps, less harmful solvents, and the use of boric acid to assist product formation. Additionally, we investigated the role of triethyl orthoformate in consuming water in the reaction medium. Moreover, *in silico* studies were conducted to evaluate the physicochemical properties and ADMETox predictive profile of the synthesized compounds for a better understanding of the structure-activity relationship.

Keywords: bicyclic thiohydantoins; organic synthesis; molecular docking; structure-activity relationship.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Hidantoínas comercializadas como fármacos. 2
- Figura 2.** Estrutura molecular da alantoína. 5
- Figura 3.** Numeração da imidazolidina-2,4-diona. 6
- Figura 4.** Exemplos de hidantoínas encontradas na natureza. 7
- Figura 5.** Derivados da hidantoína e tiohidantoínas. 7
- Figura 6.** Fenitoína. 18
- Figura 7.** Mefenitoína. 18
- Figura 8.** Nitrofurantoína. 19
- Figura 9.** Enzalutamida. 20
- Figura 10.** Exemplo das 5-alquildienohidantoína. 20
- Figura 11.** Série de N3-benziloxihidantoínas. 21
- Figura 12.** Série de hidantoínas inibidores seletivos da SGLT2. 21
- Figura 13.** 2-Tiohidantoína anti-Trypanosoma brucei. 22
- Figura 14.** Catalisadores aril-borônicos sintetizados por Yamamoto. 24
- Figura 15.** Fluxograma processo de descoberta/invenção de novos candidatos a fármacos.  
30
- Figura 16.** Etapas para aprovação de um medicamento. 31
- Figura 17.** Ilustração geral de atracamento molecular. Retirado de Dokcthor.Incc.br. 36
- Figura 18.** Adenosina difosfato e adenosina monofosfato. 39
- Figura 19.** Diferentes receptores P1 e P2. Adaptado de Martina Venturini, 2022 41
- Figura 20.** Receptor de adenosina A<sub>2A</sub>. PDB: **8HDP**. 42
- Figura 21.** Materiais de partida e seus respectivos rendimentos. 46

<b>Figura 22.</b> Espectro $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do material de partida <b>77</b> .	57
<b>Figura 23.</b> Espectro $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto <b>85</b> .	58
<b>Figura 24.</b> Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, 100 MHz) do composto <b>85</b> .	59
<b>Figura 25.</b> Tiohidantoínas testadas no estudo in silico.	60
<b>Figura 26.</b> Receptor de adenosina $\text{A}_2\text{A}$ junto aos ligantes agrupados.	62
<b>Figura 27.</b> Interações entre os diferentes ligantes e seus respectivos resíduos de aminoácidos.	63

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Síntese da hidantoína realizada por Baeyer em 1864.....	5
<b>Esquema 2.</b> Síntese realizada por Klason em 1890.....	8
<b>Esquema 3.</b> Exemplos de tiohidantoínas aplicadas a diferentes condições reacionais. ....	8
<b>Esquema 4.</b> Mecanismo de reação de Bucherer-Bergs. ....	10
<b>Esquema 5.</b> Influência do material de partida. Adaptado de Micová, 2002. ....	11
<b>Esquema 6.</b> Retrosíntese da reação de Read-Urech. ....	12
<b>Esquema 7.</b> Síntese completo do composto Sorbinil. ....	13
<b>Esquema 8.</b> Síntese de Biltz. ....	13
<b>Esquema 9.</b> Síntese derivado assimétrico da fenitoína. ....	14
<b>Esquema 10.</b> Síntese de hidantoínas substituídas em N-1 e C-5.....	14
<b>Esquema 11.</b> Exemplo de condições reacionais para hidantoínas bicíclicas. ....	15
<b>Esquema 12.</b> Exemplo de hidantoínas fundidas.....	16
<b>Esquema 13.</b> Esquema geral para formação da ligação amida. ....	23
<b>Esquema 14.</b> Síntese realizada por Yamamoto em 1996. ....	25
<b>Esquema 15.</b> Reações realizadas por Tang em 2005. ....	26
<b>Esquema 16.</b> Síntese realizada por Hall em 2008. ....	26
<b>Esquema 17.</b> Síntese realizada por Sabatini em 2018.....	27
<b>Esquema 18.</b> Síntese realizada por Takemoto.....	28
<b>Esquema 19.</b> Esquema geral para obtenção das tiazolidinas C-2 substituídas. ....	45
<b>Esquema 20.</b> Síntese geral da obtenção da 5-metiloxazolidina e prolina protegida. ....	45
<b>Esquema 21.</b> Esquema geral para obtenção das tiohidantoínas fundidas. ....	47
<b>Esquema 22.</b> Esquema geral para obter tiohidantoínas.....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Variação dos compostos por Yamamoto em 1996.....	25
<b>Tabela 2.</b> Variação na quantidade de TEOF.....	48
<b>Tabela 3.</b> Variação na quantidade de B(OH) <sub>3</sub> .....	49
<b>Tabela 4.</b> Variação na quantidade de KCNS.....	50
<b>Tabela 5.</b> Variação na temperatura da reação.....	51
<b>Tabela 6.</b> Variação no tempo reacional.....	52
<b>Tabela 7.</b> Variação nos solventes da reação.....	52
<b>Tabela 8.</b> Ampliação do escopo reacional para diferentes tiohidantoínas.....	54
<b>Tabela 9.</b> Relação de energia de ligação dos compostos.....	64
<b>Tabela 10.</b> Perfil farmacocinético ADMETox dos ligantes.....	69

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E TERMOS

5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
A549	Células de carcinoma pulmonar humano
ADP	Adenosina Difosfato
AMP	Adenosina Monofosfato
ATP	Adenosina Trifosfato
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas
CYP 450	Citocromo P450
DMSO	Dimetilsulfóxido
FP	<i>fingerprint</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HEP-2	Células de carcinoma de laringe humano
HERG	Human Ether-à-go-go Related Gene
Hz	Hertz
HSA	Albumina Sérica Humana
HTS	Triagem de Alto Desempenho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K562	Células de leucemia mieloide crônica humana
P-GP	Glicoproteína-P
PXR	Receptor X de Pregnano
L1210	Células de leucemia linfoblástica murina
MCF-7	Células de câncer de mama humano
MOLT-4	Células de leucemia linfoblástica aguda humana
NIH/3T3	Células de fibroblastos embrionários de camundongos
SGLT2	Cotransportador de Sódio-Glicose Tipo 2
SNC	Sistema Nervoso Central
t.a	Temperatura ambiente
TEOF	trietilortoformato

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
1.1 INTRODUÇÃO.....	1
1.2 OBJETIVOS.....	4
1.2.1 OBJETIVO GERAL .....	4
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	4
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	5
2.1 HIDANTOÍNAS E TIOHIDANTOÍNAS.....	5
2.1.2 METODOLOGIAS DE SÍNTESE PARA (TIO)HIDANTOÍNAS. ....	9
2.1.2.1 SÍNTESE DE BUCHERER-BERGS .....	10
2.1.2.2 SÍNTESE DE READ-URECH.....	12
2.1.2.3 SÍNTESE DE BILTZ .....	13
2.1.2.4 SÍNTESE DE TIOHIDANTOÍNAS 1,5-BICICLICAS.....	15
2.1.3 TIOHIDANTOÍNAS E SEUS DERIVADOS NA QUÍMICA MEDICINAL.....	17
2.1.3.1 RECENTES APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE TIOHIDANTOÍNAS	20
2.2 FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO AMIDA CATALIZADA POR ORGANOBORONOS. 22	
2.3 ESTUDOS DE RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E PREDIÇÃO DE	
PROPRIEDADES <i>IN SILICO</i> .....	29
2.3.1 PREDIÇÃO ADMETox.....	32
2.3.1.1 SwissADME.....	34
2.3.2 DOCKING MOLECULAR.....	36
2.3.2.1 DockThor .....	38
2.4 SISTEMA PURINÉRGICO E ADENOSINA .....	39
2.4.1 RECEPTORES PURINÉRGICOS .....	40
2.4.1.1 RECEPTORES PURINÉRGICOS P1 E RECEPTOR PURINÉRGICO A <sub>2</sub> A ....	41
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	44
3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	44
3.2 SÍNTESE DAS 2-TIOHIDANTOÍNAS.....	47



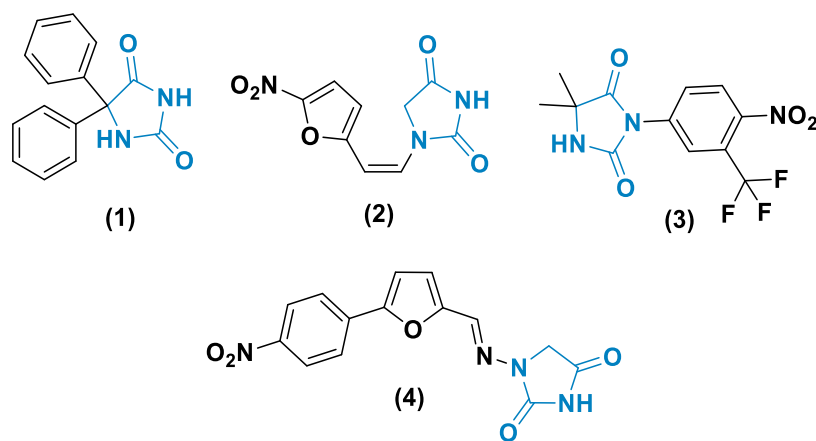
3.2.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS .....	47
3.2.2 ESTUDO DA APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA SÍNTESE DE DIFERENTES 2-TIOHIDANTOÍNAS .....	53
3.2.3 CARACTERIZAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL VIA RMN .....	56
3.3 AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS <i>IN SILICO</i> .....	60
3.3.2 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR .....	60
3.3.1 ADMET <sub>ox</sub> , PERFIL DE ESTUDO IN SILICO .....	65
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	<b>70</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>71</b>
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	71
5.1.1 SOLVENTES E REAGENTES .....	71
5.1.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)..	71
5.1.3 CROMATOGRAFIA EM COLUNA .....	71
5.1.4 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA .....	72
5.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DAS TIAZOLIDINAS .....	72
5.2.1 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO.....	72
5.2.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO .....	72
5.2.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO .....	73
5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS TIAZOLIDINAS .....	74
5.2.5 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (4S,5S)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)-5-METILOXAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO .....	75
5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS 2-TIOHIDANTOÍDINAS .....	76
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>78</b>
<b>7. ANEXOS</b> .....	<b>91</b>

# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

## 1.1 INTRODUÇÃO

Dentro das necessidades atuais mais proeminentes está a procura por novos compostos com potencial terapêutico junto a redução de efeitos colaterais, sendo assim, a química medicinal aliada a síntese orgânica são ferramentas fundamentais responsáveis por buscar metodologias capazes de sintetizar moléculas com elevada complexidade.<sup>1</sup> Nesse contexto, produtos naturais são uma fonte quase inesgotável de ideias no processo de descobrimento de fármacos (*drug discovery*). Uma vez que, na ampla biodiversidade da natureza se encontra uma grande diversidade estrutural das moléculas como aquelas derivadas da flora marinha,<sup>2</sup> metabólicos de fontes bacterianas, da botânica e de microbiota extremofila.<sup>3</sup> No entanto, alguns desses compostos apresentam uma estrutura com elevada complexidade, biomas de difícil acesso ou baixa drogabilidade. Desse modo, é importante identificar estruturas privilegiadas para superar tais limitações e trabalhar em alterações para aumentar a eficiência das atividades biológicas de tais compostos.<sup>4,5</sup>

A indústria farmacêutica tem investido esforços significativos para alcançar o maior impacto no que se diz respeito a agentes terapêuticos ou medicamentos específicos em sistemas fisiológicos.<sup>6</sup> Dentro dessa perspectiva, destaca-se a síntese de moléculas denominadas heterociclos, que são compostos orgânicos com uma estrutura cíclica onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por alguns elementos, conferindo-lhes propriedades físico-químicas distintas em comparação com seus análogos que contêm apenas carbono.<sup>7,8</sup> Entre os heterociclos, destaca-se na literatura a classe de moléculas hidantoínas e tio-hidantoínas,<sup>9</sup> que são conhecidas por representarem farmacóforos que possuem propriedades encontradas nos produtos naturais e por estarem presentes em medicamentos comercializados para o tratamento de diversas doenças como a fenitoína (**1**), utando como anticonvulsivante, nitrofurantoína (**2**) como antiandrogênico, nilutamida (**3**) com atividade antibacteriana, dantroleno (**4**) utilizado como relaxante muscular (**Figura 1**).<sup>10,11</sup>



**Figura 1.** Hidantoínas comercializadas como fármacos.

Dentro dessa perspectiva, a descoberta de medicamentos foca por pequenas moléculas que permitem metodologia de síntese acessível, melhor absorção e custo-benefício em comparação a outros já comercializados.<sup>12</sup> No entanto, existem desafios multifacetados que são intrínsecos nesse ramo de pesquisa como tempo de pesquisa de longo prazo, investimentos substanciais de recursos, ampla análise de dados vindos de ensaios clínicos, todos esses aumentam as chances de não prosseguir com o desenvolvimento do fármaco. Sendo assim, existe a possibilidade de um “planejamento racional” para evitar a descoberta tardia de propriedades desfavoráveis. Visto que isso agrava ainda mais esses desafios e frequentemente culminam em desistências durante as fases avançadas no desenvolvimento de medicamentos.<sup>13</sup> Nesse contexto, modelos computacionais constituem ensaios alternativos para achar um composto que tenha propriedades bioativas e que minimize possíveis fatores imprevisíveis, tentando prever seu comportamento ao longo da biofase. A ferramenta web SwissADME oferece acesso gratuito a um conjunto de dados robustos para prever propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, que são parâmetros-chave, na busca por obter dados que guiem as alterações moleculares necessárias para atingir o objetivo de identificar um composto promissor para futuros estudos.<sup>14</sup>

Desse modo, é de suma importância estudos para a busca por diferentes alvos terapêuticos para se estudar os níveis de afinidades no *docking molecular* com base na estrutura do bioreceptor-alvo e as interações intermoleculares com o ligante ao obter esses dados é possível desenvolver um medicamento que se torne mais eficiente nas ligações do sítio de ancoragem. Um dos alvos terapêuticos possíveis e estudados amplamente é o receptor de adenosina A<sub>2A</sub> devido ao seu envolvimento em diversas funções fisiológicas e patológicas. Além disso, participa na modulação de liberar neurotransmissores e na resposta inflamatória,

ampliando sua ação para doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e relação com a função motora. Sendo assim, o desenvolvimento de medicamentos voltados a interação com esse tipo de receptor é importante para alcançar benefícios com tratamentos mais eficientes que reduzem a chance de toxicidade, aumentando inclusive a possibilidade de neuroproteção.

Além disso, existe a possibilidade de direcionar a pesquisa de novas metodologias fundamentadas na química verde. A química verde é um conceito que visa a criação de metodologias e práticas vinculadas as ideias mais sustentáveis e ambientalmente amigáveis, procurando reduzir o uso de substancias perigosas e otimizar o uso de recursos, reduzindo os resíduos e promovendo a eficiência energética. Pode-se considerar o emprego de catalisadores eficientes, solventes menos tóxicos e rotas sintéticas que utilizam reagentes mais seguros.<sup>15</sup> Dentro dessa perspectiva, passamos a estudar a aplicação de uma abordagem de síntese inédita para a obtenção de tiohidantoínas fundidas trazendo um aspecto focado na química verde. Visando alcançar a economia atômica, reduzindo o uso de reagentes, do mesmo modo que visa aplicar reagentes menos nocivos a natureza e redução de subprodutos. Além disso, foi realizado estudos *in silico* para investigar o comportamento dos compostos frente ao bioreceptor de adenosina, em específico o A<sub>2</sub>A, bem como investigar as propriedades entre a relação estrutura-atividade.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 OBJETIVO GERAL

Síntese de heterociclos tiohidantoínicos fundidos a um núcleo de tiazolidina, a partir de reagentes acessíveis empregando metodologia voltada a química verde. Além de empregar ensaios *in silico* para as tiohidantoínas sintetizadas.

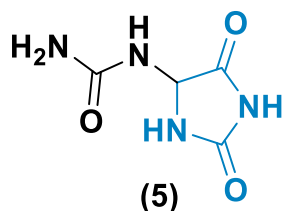
### 1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese inovadora dos heterocíclicos contendo o núcleo das tiohidantoínas;
- Sintetizar precursores de ciclização a partir de aminoácido *L*-cisteína;
- Ampliação do escopo dos produtos obtidos;
- Otimização no uso do ácido borônico como promotor da reação;
- Estudar por meio de *docking* molecular no receptor molecular de adenosina A<sub>2</sub>;
- Avaliar perfil farmacocinético dos compostos por ensaio *in silico*;

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

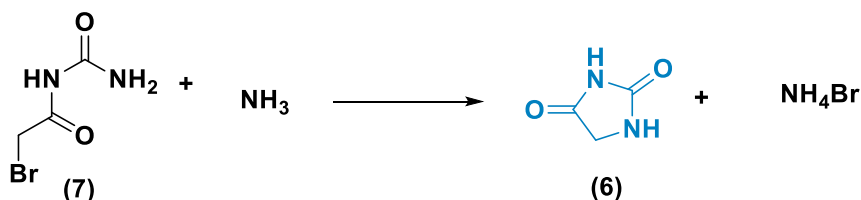
### 2.1 HIDANTOÍNAS E TIOHIDANTOÍNAS.

A estrutura da hidantoína é encontrada tanto em produtos naturais quanto em compostos sintéticos. São consideradas estruturas privilegiadas devido a sua aplicação em diversos tratamentos como anticonvulsivantes, anti-andrógenos, antitumoral, anticâncer. A hidantoína foi descoberta em 1861 por Baeyer, que a isolou como um dos subprodutos da alantoína (**5**) (**Figura 2**) durante o seu estudo a respeito do ácido úrico.<sup>16</sup>



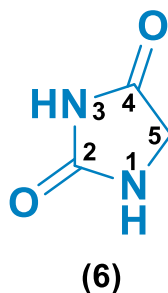
**Figura 2.** Estrutura molecular da alantoína.

A nova substância foi nomeada de “hidantoína” por ter sido obtida da redução ou hidrogenação da alantoína (do inglês *hydrogenation* + *allantoin*).<sup>17</sup> Neste mesmo ano, Baeyer reportou que a hidantoína (**6**) poderia também ser obtida pela redução do ácido oxálico com iodeto de hidrogênio e três anos mais tarde sintetizou hidantoínas através da bromoacetilureia (**7**) (**Esquema 1**).<sup>18</sup> No entanto, foi somente em 1870 que Strecker identificou completamente como seria a sua estrutura molecular.



**Esquema 1.** Síntese da hidantoína realizada por Baeyer em 1864.

Dentro dessa perspectiva, a molécula da hidantoína é comumente chamada de imidazolidina-2,4-diona **(6)** (**Figura 3**), a estrutura consiste em um anel de 5 membros com dois átomos de nitrogênio e dois grupos carbonila, tendo uma delas entre os nitrogênios. O núcleo tem três posições que podem ser funcionalizadas (N-1 e N-3, e duas no C na posição 5). Estas propriedades estruturais são importantes para gerar uma variação de equivalentes hidantoínicos com diferentes características, os dois nitrogênios não são equivalentes, uma vez que a posição N-3 é uma amida nitrogenada com a característica mais nucleofílica do que a amida do nitrogênio da posição 1.<sup>19</sup>



**Figura 3.** Numeração da imidazolidina-2,4-diona.

O carbono da posição 5 pode ser um centro assimétrico quando funcionalizado por dois diferentes grupos; além disso, devido à conjugação parcial entre os grupos amino e os grupos carbonila, esta molécula cíclica deve ter uma forma plana e rígida com os átomos de N e C adotando uma hibridização  $sp^2$ .<sup>16</sup> Sendo assim, devido à deslocalização eletrônica no anel, os comprimentos das ligações são intermediários entre ligações simples e duplas. Como demonstrado em um estudo anterior com cristalografia de raio X, mesmo com dois volumosos grupos bromofenil perpendiculares entre si na posição 5, o anel da hidantoína ainda é plano.<sup>20</sup>

As moléculas de hidantoínas possuem derivados que são frequentemente encontrados na natureza (**Figura 4**) nos mais diversos ambientes como: as parazoantinas **(9)**, que são hidantoínas alcaloides responsáveis por constituírem majoritariamente as anêmonas *Parazoanthus axinellae* encontradas no Mar Mediterrâneo,<sup>21</sup> hemimicalina A **(10)** e hemimicalina B **(11)** vindas da esponja marinha *Hemimycale arabica* do Mar Vermelho,<sup>22</sup> também é possível encontrar no reino vegetal a alantoína **(5)** como compostos do metabolismo da planta confrei *Symphytum officinale* e na castanha-da-Índia *Aesculum hippocastanum*.<sup>23</sup>

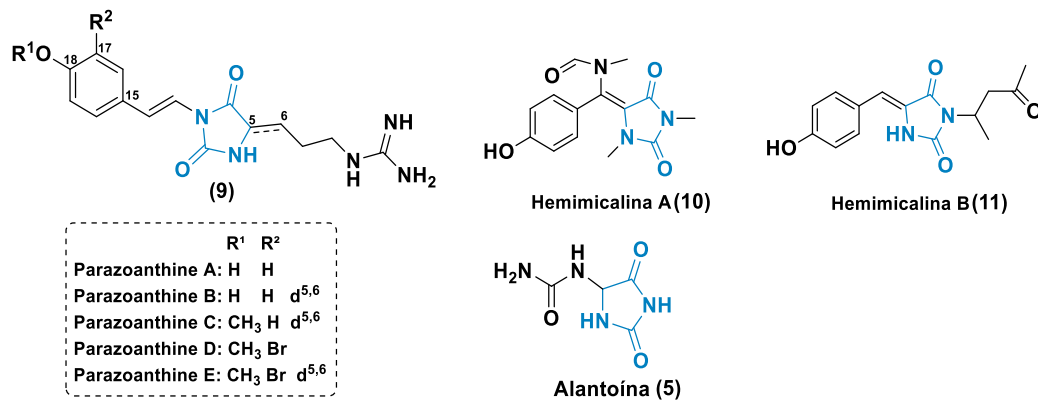


Figura 4. Exemplos de hidantoínas encontradas na natureza.

Além disso, as hidantoínas possuem derivados que são classificados de acordo com seu padrão de adição em seu heterociclo principal e as estratégias de síntese são definidas a partir dessas fórmulas estruturais. A substituição dos átomos de oxigênio carbonílicos da hidantoína (6) por átomo de enxofre origina três derivados, a 2-tiohidantoína (12), 4-tiohidantoína (13) e a 2,4-ditiohidantoína (14) (figura 5).<sup>8</sup>

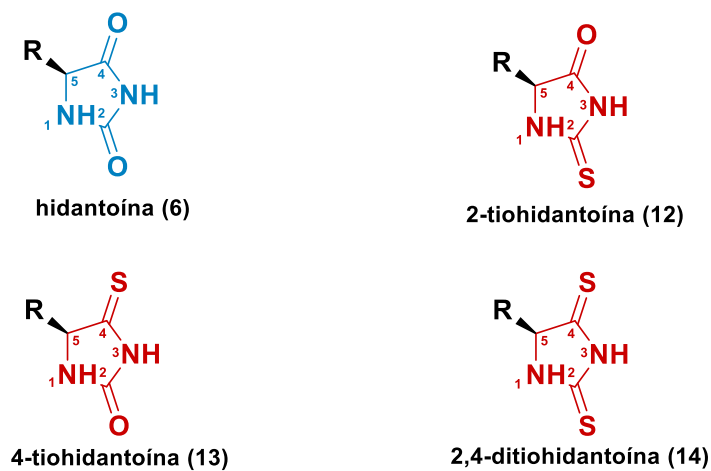
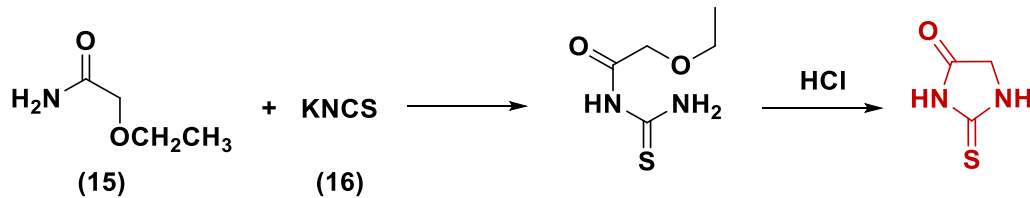


Figura 5. Derivados da hidantoína e tiohidantoínas.

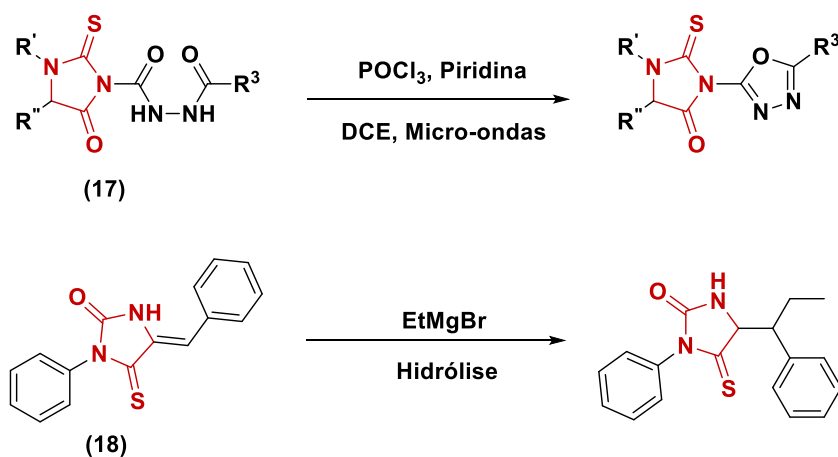


Importante destacar que a primeira tiohidantoína sintética foi obtida por Klason em 1890 pela reação do éster etílico de glicina (**15**) com tiocianato de potássio (**16**) na presença de ácido clorídrico (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Síntese realizada por Klason em 1890.

Entre as tiohidantoínas, a 2-tiohidantoína é a mais comum devido à sua ampla margem de aplicações como intermediários no desenvolvimento de medicamentos, herbicidas e fungicidas. São geralmente preparadas a partir da reação entre derivados de  $\alpha$ -aminoácidos e isotiocianato de alquila (ou arila). Este composto possui um grupo tioamida e um grupo amida em seu anel, que fornecem doadores de hidrogênio (D) e aceptores (A) em uma sequência D-A-D-A, possibilitando a formação de uma rede complexa de ligações de hidrogênio em cristais sendo uma molécula plana de igual modo como o anel da hidantoína.<sup>24</sup> Além disso, sabe-se que os derivados da 2-tiohidantoína são estáveis (**17-18**). Por exemplo, tal estrutura (**17**) é capaz de participar de reações sob condições ácidas, com tratamento em  $\text{POCl}_3$ /piridina sob irradiação de micro-ondas,<sup>25</sup> do mesmo modo que participa de reações com reagente de Grignard para uma posterior adição de Michael (**Esquema 3**).<sup>26</sup>



**Esquema 3.** Exemplos de tiohidantoínas aplicadas a diferentes condições reacionais.

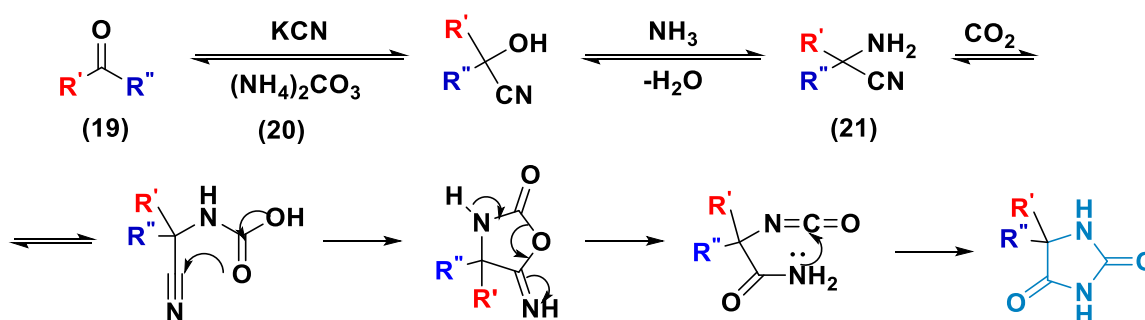
Com base no que foi escrito anteriormente, a classe do anel hidantoínico e seus respectivos análogos são de grande valia no que se diz respeito a “estruturas privilegiadas”. Como tais moléculas aparecem em diferentes fontes naturais e apresentam uma vasta variabilidade estrutural, tornam-se fontes de inspiração e também pontos de partida a serem trabalhadas sendo possível usufruir dessa grande complexidade estrutural afim de aprimorar seu “esqueleto” para se obter compostos com novas atividades biológicas, melhor estabilidade e potencial terapêutico com efeitos colaterais reduzidos. Apoiando-se nessa linha de raciocínio, a síntese desses compostos é uma área com grande potencial e apesar de que no decorrer dos anos algumas metodologias sintéticas tornaram-se estabelecidas como tradicionais ainda existe a possibilidade de inovação na pesquisa para desenvolvimento metodológico. Sendo assim, visamos estudar novas formas de metodologias capazes de gerar um escopo de moléculas e assim direcionar suas propriedades para exploração de potenciais aplicações dentro da química medicinal. A seguir, serão apresentadas algumas metodologias clássicas e recentes que empregam diferentes estratégias para a síntese de hidantoínas e análogos da 2-tiohidantoína.

### 2.1.2 METODOLOGIAS DE SÍNTESE PARA (TIO)HIDANTOÍNAS.

Com o decorrer dos anos o interesse para a síntese da imidazolidina-2,4-dionas (hidantoína) cresceu devido ao seu potencial terapêutico. Dentro da perspectiva de *drug desing*, a síntese dos derivados da hidantoína permite a funcionalização com diferentes grupos para explorar a relação estrutura-atividade podendo acentuar as propriedades farmacológicas a esses compostos. Existe três reações que são consideradas como clássicas, a síntese de Bucherer-Bergs, Read/Urech ou Biltz. No entanto, existem variações que permitiram a possibilidade de inovar através de rotas mais simples melhorando as condições iniciais, rendimentos e aplicação de tecnologias mais modernas como micro-ondas e ultrassom. No que diz respeito a síntese de tiohidantoínas, no geral segue-se o mesmo princípio das hidantoínas com a diferença de utilizar tiocianatos ou tioureias como reagentes de partidas. A reação de um  $\alpha$ -aminoácido com tiocianato de amônio sob ativação de anidrido acético e o acoplamento de um isotiocianato com um  $\alpha$ -aminoácido têm sido as condições mais populares aplicadas para sintetizar 2-tiohidantoínas.<sup>27</sup>

## 2.1.2.1 SÍNTESE DE BUCHERER-BERGS

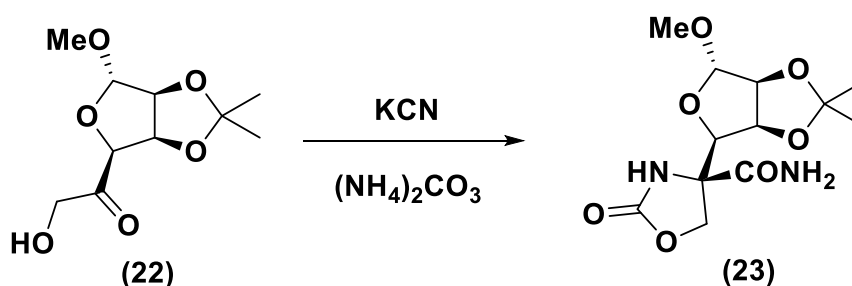
A reação de Bucherer-Bergs é um dos mais tradicionais métodos de preparação para obter hidantoínas 5,5-disubstituídas. Embora a reação tenha sido primeiro descoberto por Bergs -mas antes havia sido observado a formação da 5,5-dimetilhidantoína da mistura de acetona e ácido cianídrico quando exposta à luz solar durante o período de 7 meses em 1905 por Ciamician e Silber- é frequentemente creditada ao Bucherer, pois foi quem elaborou a maioria das condições experimentais e aplicações. O mecanismo da reação de Bucherer-Bergs (**Esquema 4**) é uma reação multicomponente, entre aldeídos ou cetonas (**19**) em solução aquosa junto a etanol; segue a proporção 1:1 na mistura de EtOH e água, sob aquecimento entre 60-70° C por várias horas onde o sistema deve ser selado para evitar o escape do vapor de carbonato de amônia. Na presença de carbonato de amônia (**20**) um intermediário carbonílico é formado e então reage com cianeto para obter uma amino nitrila (**21**). Seguido da carbomilação com dióxido de carbono proveniente da  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  e a ciclização seguido do rearranjo do anel de cinco membros.<sup>28</sup>



**Esquema 4.** Mecanismo de reação de Bucherer-Bergs.

O escopo da síntese de Bucherer-Bergs é acessível pois toda a sua reação parte de aldeídos ou cetonas, podendo chegar uma ampla variedade de hidantoínas 5,5-substituídas. Existe também a possibilidade de obter produtos isolados e purificados sem a necessidade de passar por cromatografia em sílica gel. Apesar da metodologia ser simples e desenvolver bons rendimentos existem algumas desvantagens e limitações que são encontradas. A princípio, apenas algumas cetonas podem participar da reação e se obter uma hidantoína, sabe-se que quando existe a diferença entre o R e R' de um aldeído ou cetonas pode desfavorecer drasticamente a formação dos produtos.

Embora seja muito tolerante a uma gama de grupos funcionais, tal reação é intolerante a grupos funcionais alquílicos lábeis que podem estar no substrato carbonílico. Além disso, a solução aquosa pode ser um limitante para a estabilidade de algumas cetonas ou aldeídos. Dependendo do caráter do material de partida, pode ocorrer a desproteção simples (como desacilação se grupos hidroxí estiverem presentes) alterando a funcionalidade para um novo grupo (hidrólise de nitrilas, éster, amida).<sup>29</sup> Dentro dessa perspectiva, tal limitação pode ser exemplificada quando existe um grupo hidroxí desprotegido (**22**), presente numa posição alfa de algumas cetonas. É citado na literatura que açúcares cetônicos geram majoritariamente o produto 4-carbamoil-2-oxazolidinona (**23**) ao invés do anel hidantoínico, neste caso é necessário primeiro a reação de proteção do grupo hidroxila (**Esquema 5**).<sup>30</sup>

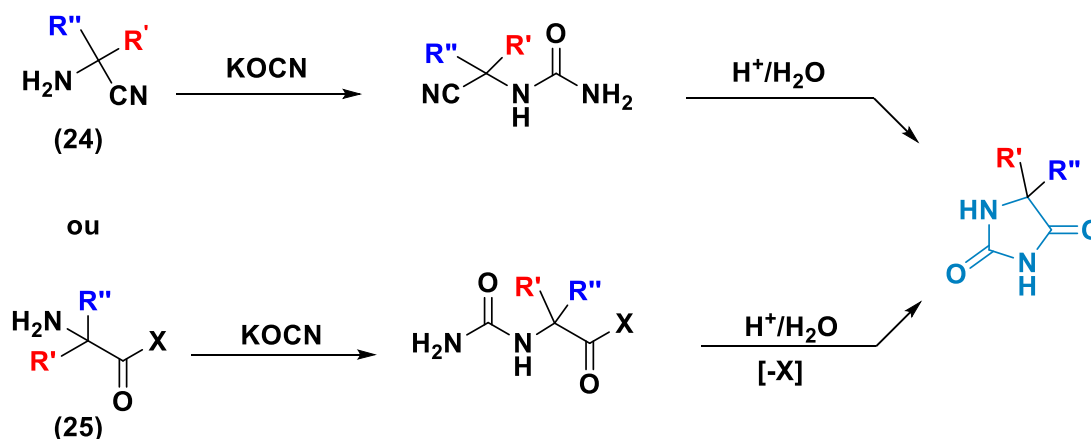


**Esquema 5.** Influência do material de partida. Adaptado de Micová, 2002.

Além disso, existe a baixa estereosseletividade para substratos de carbonila, tanto a taxa quanto a enantiosseletividade dessa reação podem ser influenciadas pelos efeitos estéricos e eletrônicos dos substituintes no substrato. No entanto, a escolha adequada da substituição pode levar à predominância de um enantiômero. Importante destacar que algumas condições eletrônicas na cetona ou aldeído podem impedir a formação do produto desejado do anel hidantoínico. Dentro dessas desvantagens, é válido mencionar que existe a liberação constante do gás de amônia que é muito tóxico ao organismo.

## 2.1.2.2 SÍNTESE DE READ-URECH

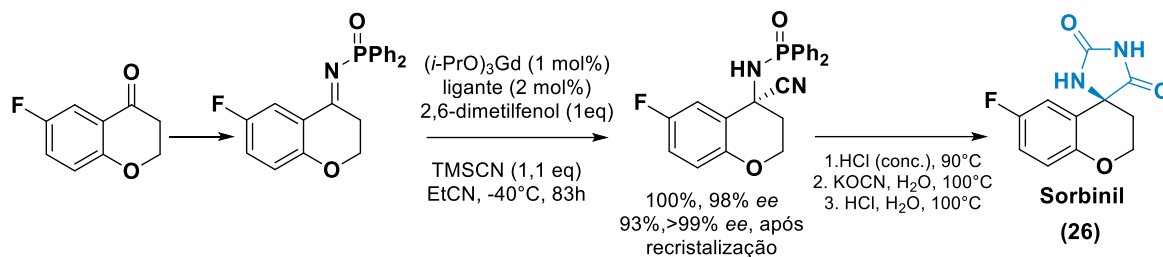
Seguindo a apresentação das metodologias clássicas, a reação de Read é uma reação com  $\alpha$ -aminoácidos com cianeto de sódio em condições ácidas (frequentemente conhecida como síntese de Urech quando empregado cianeto de potássio).<sup>18,31,32</sup> Seguindo essas premissas, a reação permite modificações nos materiais de partida como trabalhar com  $\alpha$ -amino nitrilas (**24**) e cianatos inorgânicos ou isocianatos orgânico; ou empregar o uso de  $\alpha$ -aminoácidos ou ésteres (**25**) com isocianatos.<sup>33</sup> A reação de Read-Urech ocorre em duas etapas, com os  $\alpha$ -aminoácidos sendo tratados com cianatos de potássio/piridina, seguindo uma ciclização em meio ácido (**Esquema 6**).<sup>34</sup>



X= OH, OMe, Ot-but, suporte sólido

**Esquema 6.** Retrosíntese da reação de Read-Urech.

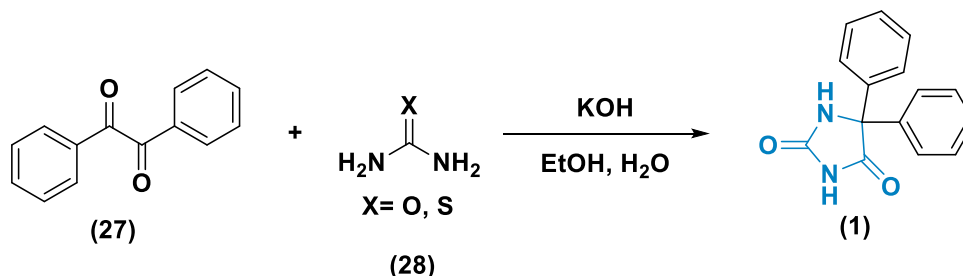
Devido a essa variação nos materiais de partida, o primeiro passo, é a formação de um intermediário  $\alpha$ -amino nitrila, a reação é aplicada em muitos casos onde há falha da síntese da reação de Bucherer-Bergs.<sup>35</sup> No entanto, é necessário considerar que a reação de Read-Urech proporciona a formação de produtos com controle cinético, em contraste ao controle termodinâmico que ocorre nas condições da reação de Bucherer-Berg para a obtenção das hidantoínas. Sendo assim, este controle pode ser vantajoso quando se quer produtos cinéticos (**Esquema 7**). Por exemplo, a molécula de **Sorbinil (26)** pode ser obtida usando este método com 67% de rendimento (três passos reacionais, sem utilizar cromatografia de sílica gel)<sup>36,37</sup> contrário ao rendimento de 40% obtido pelo método de Bucherer-Bergs.



**Esquema 7.** Síntese completo do composto Sorbinil.

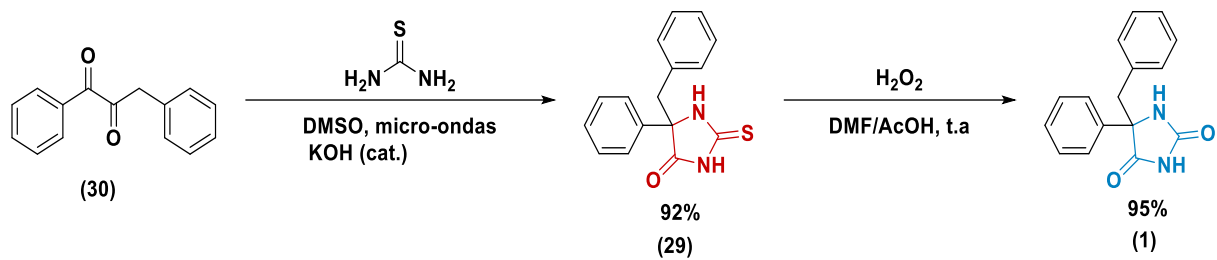
### 2.1.2.3 SÍNTESE DE BILTZ

Vantagens similares são proporcionadas pela síntese de Biltz, que foi descrita a mais de cem anos. A reação ocorre do seguinte modo: a condensação catalisada por base usando benzil (27) e ureia (ou tiourea) (28) ainda é considerada a síntese mais direta do fármaco fenitoína (1), um dos medicamentos mais rentáveis, atuando como anticonvulsivante (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Síntese de Biltz.

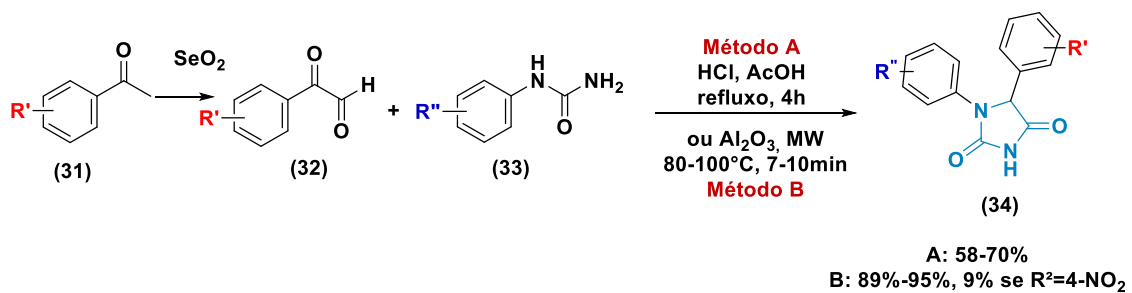
Várias modificações permitiram o aumento no rendimento da fenitoína (1) e derivados através do uso da tecnologia do micro-ondas, ou empregando uma solução de DMSO/água como solvente produzindo 2-tiofenitoína (29) (**Esquema 9**).<sup>38</sup> O emprego de um composto 1,2-dicarbonílico assimétrico (30) resulta numa (tio)hidantoína com um centro estereogênico assimétrico, possibilitando uma síntese assimétrica.



**Esquema 9.** Síntese derivado assimétrico da fenitoína.

Porém, apesar de mais de um século de intensos esforços, a síntese enantioselectiva de Biltz ainda não foi realizada. Essas reações permitiram modificação das condições iniciais produzindo assim hidantoínas 1 e 1,5-disubstituídas. Existem exemplos onde o uso de pentóxido de fósforo como catalisador para reação com ureia (ou tioureia), metilureia e glioal apresentam possibilidade de reagirem em condições a temperatura ambiente trabalhando assim aspectos da química verde para sintetizar hidantoínas metil-substituídas.

Além disso, é possível sintetizar hidantoínas aril-substituídas como aril cetonas (31) oxidadas com óxido de selênio em seus respectivos glioal (32) e arilureias (33). A reação é catalisada com HCl em ácido acético sob refluxo por 4 horas (Esquema 10);<sup>39</sup> ou acidificada em alumina ácida em tempos de reação mais curtos sob irradiação de micro-ondas. Sendo assim, uma rota sintética mais ecológica para 1,5-arilhidantoínas (34).<sup>40,41</sup>

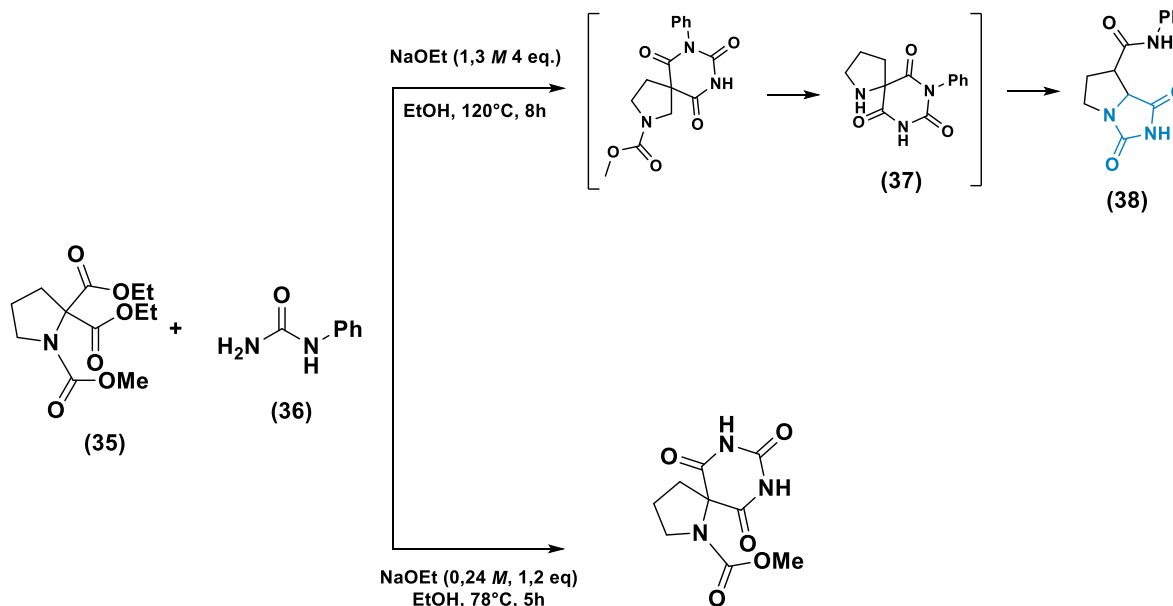


**Esquema 10.** Síntese de hidantoínas substituídas em N-1 e C-5.

## 2.1.2.4 SÍNTESE DE TIOHIDANTOÍNAS 1,5-BICÍCLICAS

Como o nosso trabalho visa o estudo de uma nova metodologia sintética para obter moléculas de tiohidantoínas 1,5-bicíclicas, será apresentado dois exemplos com abordagens diferentes no modo de utilizar os materiais de partida. Dentro da literatura, essas estratégias se mostraram mais escassas quando comparadas com aquelas cujo o objetivo era apenas de sintetizar o anel hidantoínico substituído.

Os primeiros trabalhos consistem no uso da prolina como material de partida, embora exista algumas modificações nas condições iniciais é aplicado um padrão nos procedimentos.<sup>42–44</sup> Além dos isocianatos, a ureia também é um reagente que pode ser empregado para obtenção de biciclohidantoínas a partir da prolina. Como por exemplo, a reação de condensação entre um derivado diéster de prolina (**35**) e fenilureia (**36**) na presença de um excesso de etóxido de sódio conduziu a um rearranjo do ácido aminobarbitúrio-hidantoína (**37**), resultando na 5-carbamoil-biciclohidantoína (**38**) (Esquema 11).<sup>45</sup>

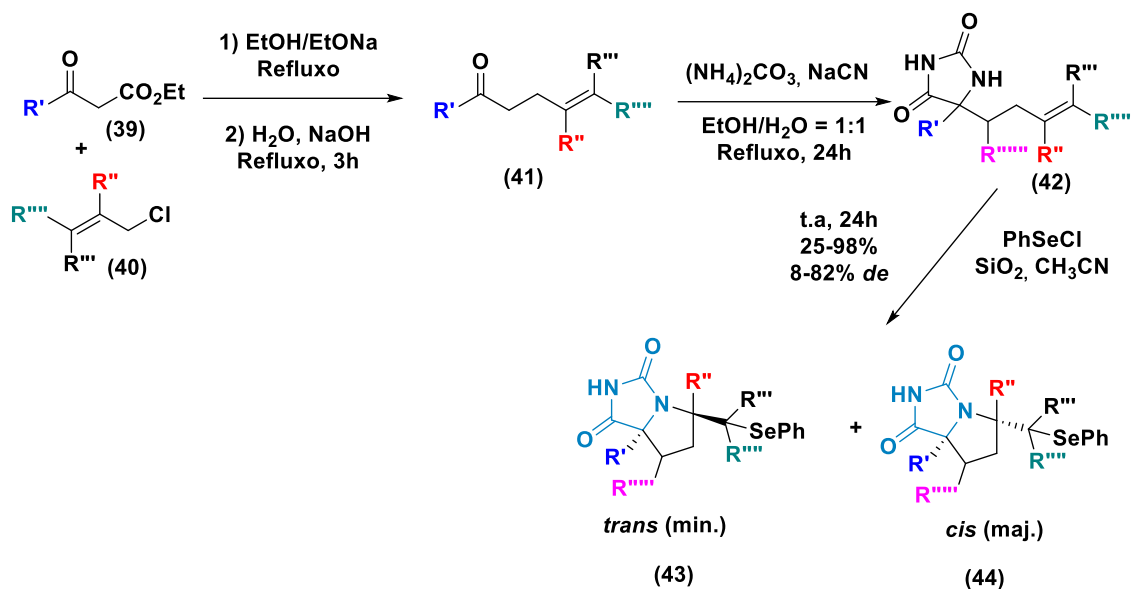


Esquema 11. Exemplo de condições reacionais para hidantoínas bicíclicas.

Outro exemplo que pode ser citado é o trabalho descrito por Smit e Pavlovic,<sup>46</sup> que envolve três passos reacionais, sendo o primeiro a reação entre  $\beta$ -cetoésteres (**39**) e cloretos de alquila (**40**) para fornecer cetonas insaturadas (**41**) que são submetidas, no segundo passo, às condições de Bucherer-Bergs, levando às 5-alquenil-hidantoínas (**42**) correspondentes. E por



fim, existe a amidoselenilação eletrofílica intramolecular dos compostos que levam as hidantoínas bicíclicas fundidas (**43-44**) (**Esquema 12**). A reação segue por condições brandas, mas com apenas proporções diastereoméricas de moderadas a boas entre as configurações *cis* e *trans*.



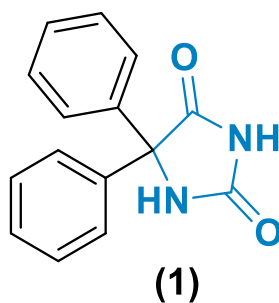
**Esquema 12.** Exemplo de hidantoínas fundidas.

Dentro dessa perspectiva, as técnicas de síntese desenvolvidas ao longo dos anos permitiram a obtenção de uma ampla variedade de hidantoínas com diferentes substituintes, cada uma com propriedades únicas que podem ser exploradas em várias aplicações. Apesar da gama de estratégias de síntese ainda é possível explorar novas metodologias afim de reduzir passos reacionais ou aumentar o rendimento em determinadas condições, aqui iremos priorizar a pesquisa e o estudo de uma metodologia com enfoque a novas moléculas com caráter bicíclico. Visto que, tendo o domínio da síntese é possível chegar a moléculas que podem ser aplicadas em várias áreas como na medicina, onde são explorados por suas propriedades farmacológicas, trabalhando suas características físico-químicas. Com isso em mente, será apresentado algumas aplicações dessa classe de moléculas em diversos campos da terapêutica, reforçando assim a importância de se obter novas moléculas demonstrando que os métodos de síntese não são apenas de interesse acadêmico, mas também de grande importância prática.

### 2.1.3 TIOHIDANTOÍNAS E SEUS DERIVADOS NA QUÍMICA MEDICINAL

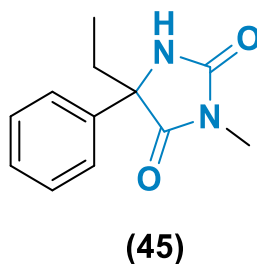
Hidantoínas têm sido extensivamente investigadas devido a sua versatilidade em aplicação medicinal e industrial graças a alterações dos componentes farmacofóricos, isso acarretou na sua classificação como “estrutura privilegiada” (*privileged scaffolds*) dentro da química medicinal. Na literatura, constata-se o interesse por criar um escopo de moléculas simples denominadas de estruturas privilegiadas,<sup>47</sup> que correspondam à subunidade estrutural mínima, comum em vários fármacos ou compostos-protótipos de fármacos, capaz de fornecer pontos ligantes para mais de um tipo de biorreceptor.<sup>48</sup> Este conceito foi primeiramente formulado por Evans<sup>49</sup> e colaboradores em 1988 e posteriormente aprimorado pelos pesquisadores Patchett e Nargund,<sup>50</sup> responsáveis por alinhar semelhanças estruturais que produzem as interações com biorreceptores. Desta forma, a partir de uma determinada estrutura privilegiada, podem-se modular as propriedades desejadas através de modificações moleculares subsequentes e suplementar com outras estruturas que podem auxiliar tais propriedades. A adoção dessa forma de abordagem tem sido útil no desenvolvimento da química medicinal moderna.<sup>51</sup>

Apesar de possuir uma estrutura simples, as hidantoínas permitem a funcionalização em quatro posições e possuem no geral quatro aceptores/doadores de hidrogênio acarretando em vantagens no *drug desing* para obtenção de novos medicamentos;<sup>17</sup> dentro dos exemplos de drogas comercializadas está o então revolucionário fármaco 5,5-difenilhidantoína ou fenitoína (**1**) (**Figura 6**) comercializados sobre o nome de Dilatain, sendo sintetizado através da síntese de Biltz em 1908 na Alemanha. A fenitoína é um medicamento anticonvulsivante que está sob prescrição clínica há cerca de oito décadas. A fenitoína é usada principalmente para tratamento de “convulsão tônico-clônica” ou “convulsões parciais”; a fenitoína tem um efeito inibitório altamente seletivo na área motora do córtex cerebral. Em relação ao seu modo de ação, a fenitoína se liga ao estado inativado do canal de Na<sup>+</sup> para prolongar o período refratário neuronal.<sup>52</sup> Além disso, acredita-se que seu efeito antiepiléptico estabiliza a função das membranas das células cerebrais e aumentam os níveis dos neurotransmissores inibitórios serotonina (5-HT) e ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) no cérebro. Desse modo, previne a propagação de descargas anormais e exerce efeitos antiepilépticos.<sup>53</sup> No entanto, alguns efeitos adversos são encontrados nos pacientes que usam esse medicamento por um longo tempo como hiperplasia gengival, indução de pseudolinfomas e linfomas malignos, e reações alérgicas.



**Figura 6.** Fenitoína.

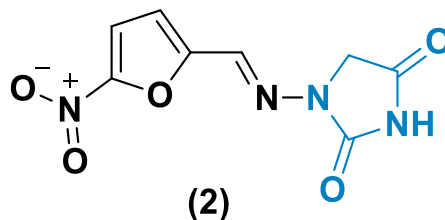
Não obstante, outro medicamento de ação e estrutura similar a Fenitoína é a Etantoína (3-etil-5-fenilhidantoína) comercializado como Peganone pela Recordati em 1957 e posteriormente pela Abbott Laboratories. Seu principal metabólito é a 5-fenilhidantoína, cujo mecanismo é de não elevar o limiar convulsivo normal, mas sim o estabiliza e previne a propagação da atividade convulsiva. Outro exemplo dentro da classe dos compostos antiepiléticos está a Mefenitoína (45) (**Figura 7**), usada para tratamento de epilepsia parcial refratária. É conhecido por atuar no canal de sódio tipo 5-subunidade  $\alpha$ . As enzimas da família do Citocromo P450 2C19, 2C8, 2C9 2B6, 1A2 são conhecidas por metabolizar o Mefenitoína;<sup>54</sup> esse conhecimento a respeito do metabolismo pode auxiliar no caminho para analisar futuros dados de possíveis interações das (tio)hidantoínas que se planeja sintetizar. O principal local de ação parece ser o córtex motor, onde a propagação da atividade convulsiva é inibida. Possivelmente promovendo o efluxo de  $\text{Na}^+$  dos neurônios, isso tende a estabilizar o limiar contra a hiper excitabilidade causada por estimulação excessiva.



**Figura 7.** Mefenitoína.

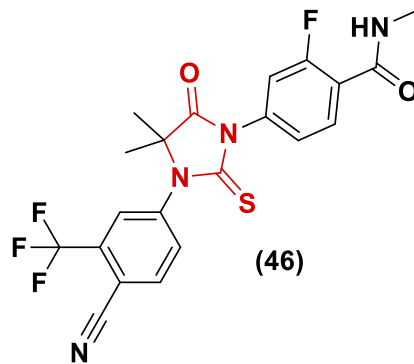
Seguindo essa perspectiva, outro medicamento que explora a diversidade das aplicações é a Nitrofurantoína (2) (**Figura 8**), essa molécula foi identificada em 1953 sendo a primeira

classe de medicamentos destinadas a tratamento de cistina em 2010 segundo a diretriz da “Infectious Diseases Society of America”.<sup>55</sup> É prescrito em casos emergência a resistência de diferentes antibióticos; possui fortes efeitos bacteriostáticos e bactericidas e é excretado instantaneamente em altas concentrações pelos rins.<sup>56</sup> Além disso, um dos grandes efeitos em uropatógenos, a nitrofurantoína possui um efeito inibitório sobre bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus* e *Enterococcus*, e bactérias gram-negativas, como *Klebsilla* e *Citrobacter*. Seguindo a ativação do grupo nitro na estrutura molecular do citocromo P450 redutase, a nitrofurantoína afeta a síntese proteica e ribossomo, bloqueando o ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) através de uma inibição de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos bem como na parede celular, essas interferências atingem pontos vitais levando a morte bacteriana.<sup>57</sup>



**Figura 8.** Nitrofurantoína.

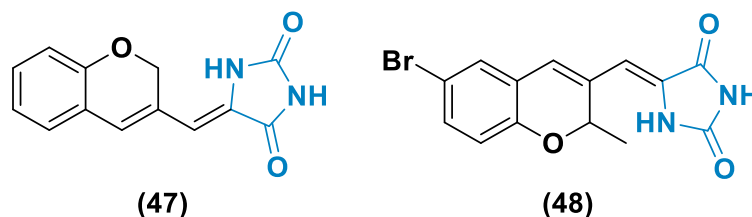
Outro exemplo das aplicações medicinais, destaca-se a enzalutamida (**46**), utilizada para o tratamento de câncer de próstata. Câncer de próstata é o segundo câncer mais comum em homens e o quinto em letalidade ao redor do mundo.<sup>58</sup> A alta mortalidade ocorre em decorrência do desenvolvimento de metástase.<sup>59</sup> Atuando como antagonista do receptor de andrógenos, a enzalutamida é um potente inibidor do receptor, sem atividade agonista. Enquanto inibe a proliferação das células cancerígenas, induz a apoptose do câncer de próstata resistente a castração. Este medicamento é de extrema importância, pois pode ser combinado para o uso clínico mesmo em estados avançados promovendo um mecanismo de ação com melhores resultados.<sup>60</sup>



**Figura 9.** Enzalutamida.

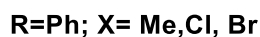
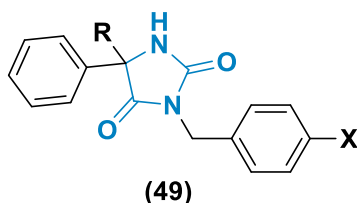
### 2.1.3.1 RECENTES APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DE TIOHIDANTOÍNAS

Em 2013, Azizmohammadi e colaboradores reportaram uma série de compostos inéditos de cromo-hidantoínas híbridas com atividade antiproliferativa.<sup>61</sup> Os híbridos, como as espécies 5-alkuidienohidantoína (47-48) (Figura 10) foram sintetizadas através da condensação das tiohidantoínas e cromeno-3-aldeídos, os compostos sintetizados passam por um processo de seleção para atividade antiproliferação de múltiplas culturas celulares cancerígenas, *MOLT-4*, *MCF-7*, *K562*, *A549*, e *NIH/3T3*. Entre esses compostos dois exibiram melhor perfil citotóxico quando comparado a cisplatina, um medicamento clínico anticâncer.



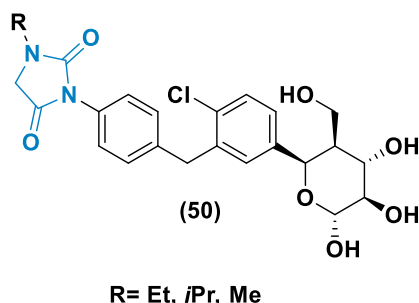
**Figura 10.** Exemplo das 5-alkuidienohidantoína.

Em 2016, uma série de N3-benziloxihidantoínas (49) são reportados como agentes citotóxicos para diferentes linhas de células cancerígenas. As 23 hidantoínas são preparadas com único passo reacional e são eficientes contra leucemia murina (*L1210*), leucemia humana (*K562*) e linhas celulares de carcinoma laríngeo humano (*HEP-2*). Ao executar um estudo de estrutura-atividade, revelou-se que a substituição em C5 por um anel aromático halogenado poderia aumentar a atividade antiproliferativa e elevar a lipossolubilidade.<sup>62</sup>



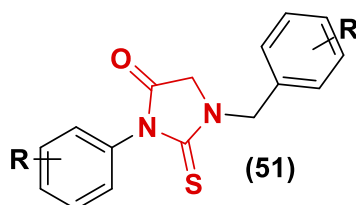
**Figura 11.** Série de N3-benziloxihidantoínas.

O cotransportador glicose de sódio 2 (*SGLT2*) é um alvo terapêutico para validar o tratamento da diabetes mellitus do tipo 2 e vários medicamentos foram aprovados para uso clínico quando esses interagem com esse receptor. Considerando as propriedades farmacológicas e efeitos adversos a maioria dos candidatos que inibem a *SGLT2* possuem em sua estrutura um C-glicosídeo e dois grupos aril ligados a uma metila. Em 2014, Guo e colaboradores relataram uma série de derivados de hidantoínas (**50**) (**Figura 12**), como inibidores seletivos de *SGLT2*.<sup>63</sup>



**Figura 12.** Série de hidantoínas inibidores seletivos da *SGLT2*.

Em 2017, Buchynskyy e colegas de trabalho relataram a descoberta de 1-benzil-3-aryl-2-tiohidantoínas (**51**) (**Figura 13**) como novo agente anti-*Trypanosoma brucei*. Através da *High-throughput screening* (HTS) e validação de *hits* foram usados para identificar 1-benzil-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-tiohidantoína como o mais promissor das moléculas sintetizadas. Partindo para estudos com relação a estrutura-atividade, foi possível encontrar dois compostos que possuíam atividade em concentração nanomolar.



**Figura 13.** 2-Tiohidantoína anti-*Trypanosoma brucei*.

Apoiando-se na literatura, uma nova classe de antibacterianos foi projetado partindo do conhecimento prévio a respeito do metabolismo das bactérias, chegando a um escopo de tiohidantoínas capazes de atuar como antibacteriano. O *c*-Di-AMP é frequentemente encontrado em bactérias gram-positivas e atua como segundo mensageiro em várias funções vitais, como detecção de danos no DNA, síntese lipídica, transporte de íons de  $K^+$  e homeostase da parede celular. A inibição da *c*-Di-AMP pode fornecer um novo alvo terapêutico. Nesse sentido, em 2016 Zheng e colaboradores relataram a síntese de um grande escopo de benzilidenotiohidantoína que poderia inibir a *c*-Di-AMP.<sup>64</sup>

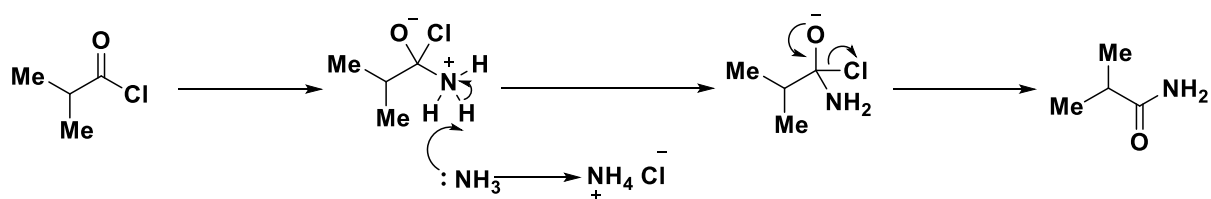
## 2.2 FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO AMIDA CATALIZADA POR ORGANOBORONOS

Consultou-se na literatura diversas metodologias para desenvolvimento de uma síntese visando a formação de novas 1,5-bicíclicas tiohidantoínas. Dentro dessa perspectiva, visamos o estudo de uma nova metodologia de síntese com o objetivo de ter uma economia atômica, uso de reagentes menos nocivos e redução no uso de solventes sendo uma metodologia mais ambientalmente amigável. A proposta para essa rota sintética inclui um importante passo reacional para obter o produto em que o KNCS realiza um ataque nucleofílico no carbono carbonílico do material de partida derivado do ácido tiazolidínico formando *in situ* uma amida. Com base nisso, foram explorados métodos que utilizam catálise para a obtenção de ligação amida.

Entre as transformações mais importante dentro da síntese orgânica está a formação de ligação amida sendo uma das aplicações mais diversificada em nosso mundo pois está relacionada a base da vida uma vez que está presente na formação da cadeia de aminoácidos/peptídeos, além de surgir em materiais ou diferentes medicamentos na indústria farmacêutica.<sup>65-67</sup> No ano de 2014, reações de amidação foram responsáveis por 50% dos processos realizados na química medicinal. A prevalência da funcionalidade amida,

particularmente em peptídeos e proteínas, às vezes dá a impressão incorreta de que não há mais desafios sintéticos. No entanto, as vezes existem dificuldades na formação de amidas principalmente pensando em facilitar sua síntese, dado que frequentemente se recorre a reagentes de caráter nocivo e alto custo para síntese. Além disso, as propriedades favoráveis das amidas, como alta polaridade, estabilidade e diversidade fazem dela um dos grupos mais populares.

É descrito na literatura que, em sistemas vivos as ligações amida são formadas por uma complexa rede que envolve etapas dentro da síntese biomolecular onde o DNA, RNA e complexos de ribossomos são importantes protagonistas. Por outro lado, os métodos atuais para a formação de amidas na síntese orgânica geralmente apresentam grande tempo de reação e são considerados caros e pouco elegantes. O Instituto de Química Verde da *American Chemical Society*, indica a formação de amida evitando reagentes com baixa economia atômica como o principal desafio para a química orgânica. Além disso, até os melhores reagentes estequiométricos frequentemente falham na síntese de amidas estericamente impedidas.<sup>67</sup> Os métodos convencionais para a formação de uma ligação amida envolve a ativação de um ácido carboxílico (**52**) por um grupo ativador, seguido de um ataque nucleofílico por uma amina livre (**53**) para gerar uma amida (**54**) na presença de um reagente acoplado (**Esquema 13**). Geralmente os substituintes dos dois materiais de partida são moléculas pequenas como peptídeos.



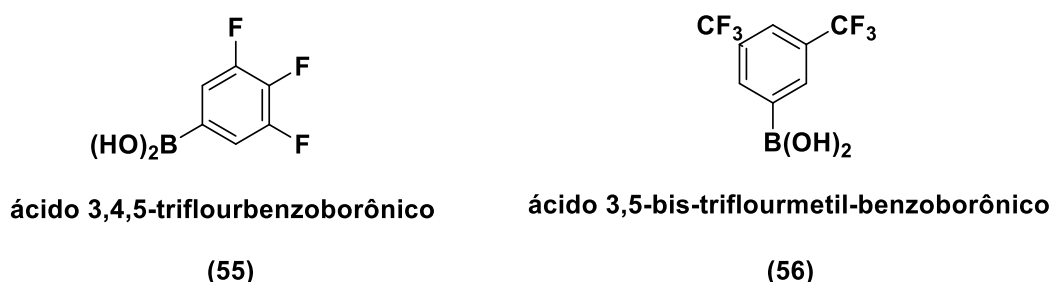
**Esquema 13.** Esquema geral para formação da ligação amida.

Existem exemplos notáveis que empregam o uso de catalisadores para promover ligações químicas, principalmente aquelas catalisadas por metais de transição. Os mais notáveis usos são as Suzuki-Miyaura<sup>68</sup> e Stille<sup>69</sup> para ligação carbono-carbono bem como a formação de ligação entre carbono-nitrogênio tais como Buchwald<sup>70</sup> –Hartwing.<sup>71</sup> Para superar essas dificuldades, surgiram estudos que utilizam catalisadores para promover a amidiação, foi



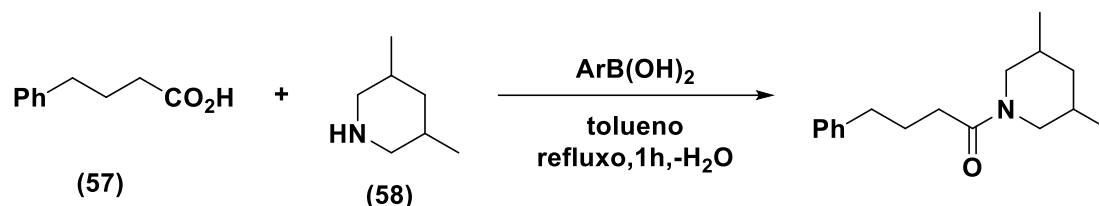
desenvolvido um dos grandes representantes dessa classe, os catalisadores organoborônicos, especialmente os ácidos arilborônicos.<sup>72,73</sup>

Dentro dessa perspectiva, é importante destacar que o pioneirismo dos estudos a respeito da aplicação de organoborônicos é ligado ao Yamamoto e sua equipe em 1996.<sup>74</sup> A principal estratégia para formação de amidas é a de converter um ácido carboxílico em um intermediário mais reativo, por exemplo, cloreto de acila, que então reage com uma amina. Por uma questão de praticidade é melhor formar o intermediário reativo *in situ*. No entanto, geralmente esses protocolos são limitados pois apresentam reagentes com baixa estabilidade e segurança ou são aplicados em metodologias de preparação perigosa para a vida e meio ambiente; os agentes ativadores mais conhecidos são DCC,<sup>75</sup> EDC ou CDI.<sup>76</sup> Para gerar esta espécie reativa, Yamamoto desenvolveu compostos de ácidos arilborônicos (**Figura 14**) com grupos eletronegativos, como (**55**) e o (**56**) para atuar como catalisadores entre ácidos carboxílicos e aminas.



**Figura 14.** Catalisadores aril-borônicos sintetizados por Yamamoto.

No decorrer do seu estudo eles avaliaram a alteração dos grupos no anel do ácido arilborônico (**Tabela 1**) e na sequência seu emprego para explorar o escopo da imidação entre diversos ácidos carboxílicos (**57**) e aminas primárias ou secundárias (**58**) (**Esquema 14**). As reações ocorreram sob refluxo azeotrópico com bons rendimentos.<sup>74</sup> Além disso, posteriormente em 2004, Ishihara e Yamamoto relataram o potencial uso dos catalisadores arilborônicos para condensação direta entre ácidos carboxílicos com derivados de ureia, que são menos nucleofílicas do que aminas, para produzir *N*-acilureias.<sup>77</sup>

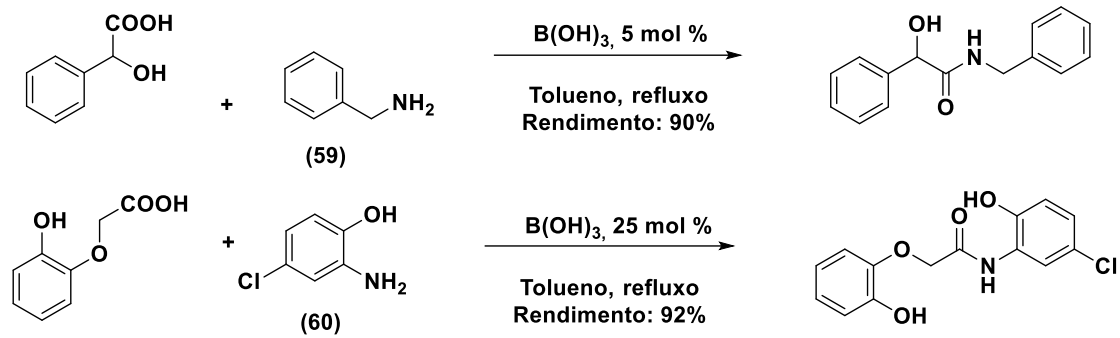


Esquema 14. Síntese realizada por Yamamoto em 1996.

Tabela 1. Variação dos compostos por Yamamoto em 1996.

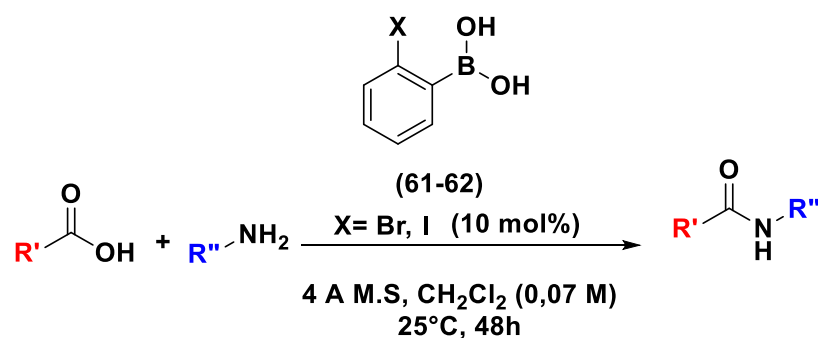
Entrada	Ar	Rend. (%)	Entrada	Ar	Rend. (%)
1	3,4,5-F <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	74	5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	23
2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	6	2,4,6-(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	21
3	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	56	7	2,3,4,5-F <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H	11
4	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54	8	-	<2

Não obstante, este primeiro trabalho foi responsável por abrir um novo campo para síntese de novos catalisadores organoborônicos. Entre os principais trabalhos, importante destacar aquele realizado por Tang<sup>78,79</sup> que ao longo da pesquisa direcionou uso para o ácido bórico, B(OH)<sub>3</sub>, que é barato, tem grande disponibilidade, não é tóxico e ambientalmente seguro, para ser um catalisador eficaz na formação direta de amidas (**Esquema 15**). O ácido bórico se mostrou um catalisador em alguns casos com a quantidade de apenas 5 mol% para reagir benzilaminas (**59**) e aminas alifáticas cíclicas, como piperidinas. Além disso, derivados de anilina fornecem amidas correspondentes sem problemas, mesmo que sejam pouco nucleofílicas devido à presença de substituintes eletronegativos no anel aromático (**60**), nesses casos, a quantidade de B(OH)<sub>3</sub> deve ser aumentada para 25 mol% para garantir a conversão completa.



**Esquema 15.** Reações realizadas por Tang em 2005.

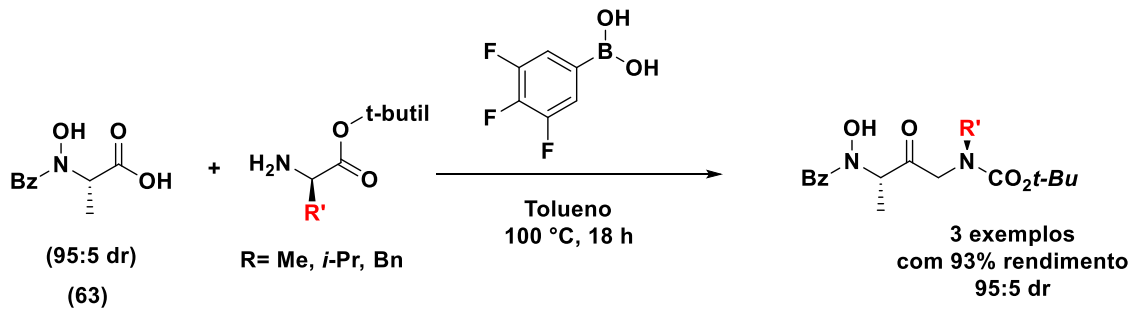
Seguindo essa perspectiva, Hall teve interesse nas aplicações de ácidos arilborônicos *orto*-funcionalizados o que o levou a examinar o potencial catalítico desses compostos sob condições práticas e brandas à temperatura ambiente.<sup>80</sup> Nesse trabalho, realizou-se a avaliação sistemática de mais de 45 ácidos arilborônicos *orto*-funcionalizados em diferentes solventes orgânicos. Um pequeno número deles foi ativo à temperatura ambiente, e em todos os casos foi considerado essencial eliminar o subproduto água da reação, o que foi conveniente realizar com peneiras moleculares. Com isso, chegou-se ao composto ácido *orto*-iodofenilborônico (**61**) (**Esquema 16**) e o ácido *orto*-bromofenilborônico (**62**) sendo esses os mais eficientes, o derivado iodo apresentou os rendimentos mais altos e em tempos de reação mais curtos. A otimização adicional das condições de reação identificou o diclorometano e o tetrahydrofurano como solventes ideais.



**Esquema 16.** Síntese realizada por Hall em 2008.

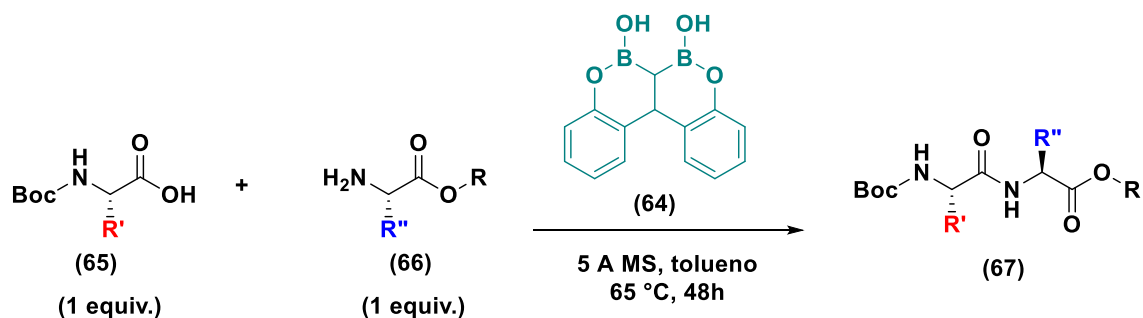
Além disso, esses catalizadores mostraram seu poder em variar a metodologia quando aplicados para obter peptídeos, dado que essas moléculas possuem grande valor agregado e são obtidas em meio biológico através de uma complexa cadeia de reações ligadas a transcrição do

DNA. A motivação principal para utilizar essa síntese catalítica é devido aos métodos anteriores serem insatisfatórios em termos de escalabilidade na preparação de peptídeos e polipeptídeos. Durante o estudo orientado por Sabatini *et al.*, (**Esquema 17**) um derivado do ácido arilborônicos mostrou boa reatividade na imidação de grupo *N*-hidroxi aminoácidos (**63**), somado a isso, também obteve-se bons resultados para derivados de aminoácidos sem grupos protetores.<sup>81,82</sup>



**Esquema 17.** Síntese realizada por Sabatini em 2018.

Apesar de apresentar algumas limitações na síntese catalítica de peptídeos, principalmente em relação aos tipos de grupos protetores, foi desenvolvido por Takemoto e sua equipe uma nova estrutura molecular para superar tais adversidades. Ácidos alcanos-*gem*-diborônicos tem uma versatilidade diferente dos outros catalisadores organoboranos para amidação de  $\alpha$ -aminoácidos. Tal estudo, investigou as diferentes posições de substituintes no *design* do novo ácido *gem*-diborânico (**64**) (**Esquema 18**), chegando a estrutura melhor otimizada atuando como bom ativador dos aminoácidos com apenas 5 mol% em um sistema utilizando peneira molecular com temperaturas (65 °C) mais brandas do que as descritas em trabalhos anteriores. O grande escopo desse trabalho não veio apenas da aplicação entre diferentes aminoácidos formando dipeptídeos com altos rendimentos e controle estereoespecíficos como também conseguiu unir fragmentos de dipeptídeos (**65-66**) formando tetrapeptídeos (**67**) assegurando controle da epimerização chegando a proporção de *er* 98:2.<sup>83</sup>



**Esquema 18.** Síntese realizada por Takemoto.

Dentro dos tópicos apresentados, escolheu-se o uso do ácido bórico como catalisador para nossa reação.<sup>84</sup> Dadas as vantagens por ser um reagente disponível em abundância, baixo custo, trazendo um aspecto relacionado a química verde para a reação além de fornecer maior segurança a saúde e manuseio para o estudo da nova metodologia na síntese das tiohidantoínas.

### 2.3 ESTUDOS DE RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES *IN SILICO*

A interação efetiva entre um fármaco e um macromolécula, geralmente uma proteína, depende em grande parte da complementaridade estérica e eletrônica entre as duas estruturas moleculares. Apesar de existir muitos métodos experimentais de determinação da estrutura molecular como monocristal por difração de raio X ou ressonância magnética nuclear existe um método que pode ser uma alternativa: a modelagem molecular. A modelagem molecular é aplicada como Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores (CADD, do inglês *Computer Assisted Drug Design*). A sua aplicação pode ser abordada de duas formas, com base nas informações já conhecidas. Existe o planejamento de **Fármaco Baseado na Estrutura dos Ligantes** (LBDD do inglês, *Ligand Based Drug Design*), realizado quando se dispõe também informações sobre a atividade biológica, e o **Planejamento Baseado na Estrutura do Receptor** (SBDD, do inglês *Structure Based Drug Design*) utilizado com sabe-se a estrutura do alvo bioquímico da ação dos compostos bioativos. Sendo assim, a pesquisa com essa metodologia procura o uso de programas de computadores para a construção dos modelos de estruturas moleculares, que podem ser moléculas pequenas ou macromoléculas, como as proteínas.<sup>85</sup>

Somado a isso, se faz a busca por um planejamento que visa estudar a construção de uma molécula da forma mais adequada para dar início aos estudos computacionais. Atualmente, diversas estratégias e táticas modernas estão disponíveis para o desenho molecular de novos fármacos (**Figura 15**). Entre elas, encontra-se a abordagem fisiológica, que tem como base o mecanismo de ação farmacológico, dependendo intrinsecamente da eleição do alvo terapêutico. Sendo assim, a partir do momento em que se tem o conhecimento prévio do processo fisiopatológico é feita a procura de moléculas candidatas a novos fármacos que possam ter o mecanismo de ação desejado sendo importante ter a escolha correta do melhor alvo terapêutico.<sup>86</sup> Esse alvo é representado por uma macromolécula (enzima ou bioreceptor) que pode ter a sua estrutura conhecida ou não.



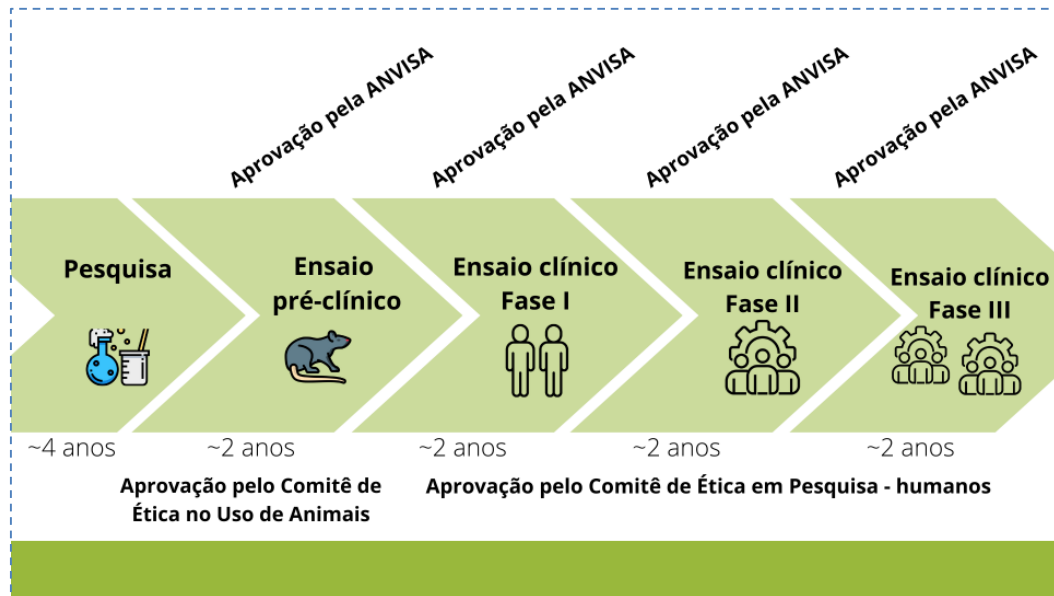
**Figura 15.** Fluxograma processo de descoberta/invenção de novos candidatos a fármacos.

Dentro dessa perspectiva, se for conhecido a topografia molecular tridimensional (3D) do biorreceptor (particularmente do sítio de interação responsável pelo reconhecimento molecular) é possível dar a direção para se desenhar inibidores/ativadores enzimáticos ou antagonistas/agonistas de receptores. No entanto, a validação do efeito farmacológico de uma molécula de medicamento, resultado da inibição do alvo molecular pretendido, pode ser desafiadora, uma vez que o efeito farmacológico (eficácia e toxicidade) da molécula pode ser devido à inibição de alguns alvos moleculares desconhecidos. Durante os testes pré-clínicos, os compostos são geralmente testados e otimizados para mostrar excelente eficácia em modelos animais de doenças pré-clínicas.<sup>87</sup>

Sendo assim, é necessário identificar um novo ligante, com propriedades estruturais adequadas ao reconhecimento molecular pelo biorreceptor, definindo suas características farmacodinâmicas; no entanto, muitas vezes é necessário produzir modificações moleculares capazes de alterar suas propriedades farmacocinéticas (PK) sem comprometer suas características farmacodinâmicas (PD) para alcançar seu emprego terapêutico como fármaco.<sup>13</sup>

A invenção de moléculas para composto-protótipo, deve ter características estruturais adequadas, uma vez que, o desenvolvimento e descoberta de fármacos requer muito tempo, além de ser um processo custoso com investimentos de alto risco que podem durar de 10-15

anos, podendo chegar em 1-2 bilhões de dólares para cada droga aprovada para uso clínico (Figura 16).<sup>88</sup>



**Figura 16.** Etapas para aprovação de um medicamento.

Sendo assim, é uma grande conquista o avanço de um candidato que passa pela fase pré-clínica de otimização e entra em estudo de fase I dos ensaios clínicos. No entanto, a taxa de desaprovação para esses compostos está entre cerca de 90% entre os ensaios de fase I, II e III.<sup>89</sup> Para superar tais dificuldades, as moléculas devem ter características estruturais adequadas, tais como coeficiente de partição lipídeos-água, necessário para favorecer o transporte passivo através das biomembranas; *pKa* favorável à sua absorção por via oral, aquela mais confortável para o uso do futuro fármaco; estabilidade química e metabólica, favoráveis ao uso desta via de administração em posologia adequada e, portanto, com coeficiente de distribuição na biofase favorável; identificação dos fatores estruturais relacionados ao reconhecimento molecular, como a conformação bioativa se for o caso, denominada conformação farmacofórica.



### 2.3.1 PREDIÇÃO ADMETox

Todas essas características são asseguradas pelos processos Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade, conhecidos como ADMETox. Essas análises devem ser abordadas na fase inicial da descoberta dos fármacos.<sup>90</sup> Apesar das várias técnicas como *High Throughput Screening* (HTS), estudos em modelos *in vitro* e *in vivo* nota-se que nos últimos 20 anos houve uma evolução nas ferramentas computacionais para auxiliar na interpretação dos resultados, visando a otimização racional dos novos candidatos através da Relação Estrutura-Atividade (SAR). Existe um grande impacto no uso de estudos *in silico* para entender o ADMETox no processo de desenvolvimento e design de drogas, pois lidando com as previsões das propriedades físico-químicas dos compostos é possível a exclusão de compostos com perfis ADMETox desfavoráveis na fase inicial da descoberta de medicamentos. Deve-se destacar, que as previsões de absorção envolvem muitos fatores como forças intra e intermoleculares, estabilidade no estado sólido, flexibilidade conformacional, tais como a permeabilidade, lipofilicidade e solubilidade.<sup>91</sup> De igual modo, a toxicidade pode ser determinada previamente quando mecanismos fisiológicos envolvem a inibição do gene humano ether-a-go-go-related (hERG) ou potenciais interações com citocromo P450 (CYP450).<sup>92</sup>

Os modelos de ADMETox *in silico* disponíveis podem ser classificados em duas classes: empíricos e mecanísticos. Modelos empíricos utilizam métodos estatísticos para explorar as relações lineares ou não lineares entre certos descritores moleculares e pontos de extremidade para propriedades específicas de ADMETox.<sup>93,94</sup> Esses modelos são relativamente simples, requerem comando computacional mínimo com capacidade de HTS de mil a um milhão de moléculas por hora, e a maioria dos modelos empíricos pertencem a essa classe. Em contraste, a segunda classe utiliza métodos de energia de química quântica para calcular interações atômicas entre pequenas moléculas e macromoléculas (enzimas ou transportadores) que estão implicadas em certos processos de ADMETox.<sup>95,96</sup> Apoiando-se nisso, exige que exista a otimização da estrutura em 3D tanto do ligante quanto das enzimas, por mais que utilize mais poder computacional e processe menos ensaios por hora o rendimento é muito maior do que a capacidade dos ensaios de ADMETox *in vitro*. Existem duas abordagens para desenvolver os modelos *in silico*: i) abordagem baseada na estrutura da proteína,<sup>97</sup> na qual as propriedades de ADMETox são relacionadas a proteínas específicas de ADMETox (CYP450, PXR, Herg, p-GP, ou HSA), portanto, requer estruturas de raios-X com alta resolução e ii) abordagem baseada em dados *in vitro/in vivo*, na qual os dados experimentais de compostos existentes são utilizados para construir os modelos.<sup>98</sup>

Modelos *in silico* são funções teóricas baseadas em descritores (químicos) usados para prever virtualmente as propriedades específicas de ADMETox. Eles dependem previamente dos resultados avaliados vindos dos modelos de treinamento que possuem correlação com os resultados de ensaios já conhecidos com a descrição teórica da estrutura molecular. No geral, modelos *in silico* que são usados para prever ADMETox possuem três componentes principais, sendo eles: i) banco de dados experimentais que são usados para treinamento do modelo, ii) descritores moleculares relacionados aos dados experimentais, e iii) tecnologia apropriada para o *desing* e desenvolvimento do modelo.<sup>99</sup> Além disso, existe um desenvolvimento cuidadoso desses modelos para prevenir erros e manter a validação e acurácia das previsões. Há modelos que se baseiam na fisiologia e farmacocinética para estimar os cálculos das propriedades, junto com uma avaliação minuciosa dos dados preditivos pode-se produzir modelos com melhores propriedades físico-químicas e biológicas para um grande número de compostos.

Não obstante, moléculas são estruturas tridimensionais dinâmicas compostas por diversas conformações tendo uma estrutura básica com núcleo e elétrons. Para o desenvolvimento de modelos *in silico*, as moléculas podem ser traduzidas por uma aproximação com descritores baseados na computacional. Descritores Moleculares são essenciais para a construção de modelos *in silico*, uma vez que podem surgir diferentes metodologias matemáticas em sua formulação. No geral, segue-se três diferentes categorias que são categorizadas segundo suas abordagens, são elas: i) descritor unidimensional (1D), que resolvem propriedades moleculares como peso molecular, ii) descritores em duas dimensões (2D) para impressão digital e eletrotologia, iii) interação de farmacóforos com suas interações em um sítio de ligação e por isso são considerados 3 dimensões, além de vários descritores que consideram fatores físico-químicos quânticos. No entanto, os valores obtidos dos ensaios computacionais dos sistemas teóricos são limitados dado a natureza dinâmica das moléculas, como fatores eletrônicos dependentes do seu estado de ionização ou conformação. Desse modo, independentemente do método ou descritor utilizado para desenvolver o modelo ADMETox, a etapa de validação independente é um pré-requisito para decidir qual método utilizar. A avaliação adequada dos modelos é descrita na literatura de diversas formas, sendo possível aplicar validação cruzada e conjuntos de testes independentes garantindo a robustez além do conjunto de treinamento. Não obstante, para quantificar o desempenho e alta precisão do modelo, ambos devem ser validados usando métricas padronizadas para testar a previsibilidade voltado ao estudo de várias métricas estatísticas comuns relatadas na literatura.<sup>92,100-103</sup>

No geral, as previsões de ADMETox *in silico* não podem substituir completamente os modelos *in vitro* ou *in vivo* bem estabelecidos, mas podem fornecer percepções significativas. Portanto, são necessários esforços para desenvolver uma diretriz utilizando pacotes de programas de alta precisão para prever todas as propriedades. Além disso, há uma necessidade de dados experimentais *opensource*, junto a cooperação entre a indústria farmacêutica e os pesquisadores acadêmicos. Apesar dos avanços ainda é importante dentro do campo de *drug discovery* a aplicação em múltiplos ensaios para encontrar a melhor correlação entre os modelos *in silico*, *in vitro*, *in vivo*. Dentro dessa perspectiva, o presente trabalho buscou ferramentas que possam ser usadas com a maior segurança e alta confiabilidade de resultados para aplicação de modelos computacionais que sejam de fácil acesso.

### 2.3.1.1 SwissADME

Como apresentado anteriormente a eficiência de um medicamento está intrinsicamente relacionado a sua capacidade de encontrar seu alvo molecular em uma concentração suficiente para desempenhar resposta fisiológica. Essa resposta é assegurada quando se tem com clareza o conhecimento das propriedades de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME). Sendo assim, o presente trabalho desenvolveu parte do estudo *in silico* com o uso da ferramenta *SwissADME*, uma vez que é um programa de fácil uso e de acesso gratuito na internet através do link [www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch).<sup>14</sup>

Para atestar a previsão dos parâmetros ADME, é importante destacar o trabalho pioneiro realizado por Lipinski *et al.*, que estudou compostos ativos comercializados para definir características físico-químicas comuns para estabelecer compostos-protótipos com alta probabilidade de se tornarem medicamentos orais. Esse estudo cunhou o termo **Regra dos Cinco** (do inglês, Rule-of-Five) que delineou a relação entre parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos. Esta regra antecipava teoricamente para um determinado padrão molecular, e uma eventual série congêere relacionada, seu potencial em termos de propriedades estruturais mínimas desejáveis em um futuro fármaco, como: massa molecular < 500Da; Log P calculado < 5; doadores de ligação-H < 5; aceptores de ligações-H < 10. Esse trabalho abriu a possibilidade de usar o auxílio de computadores para conseguir novos dados correlatos das estruturas químicas.

Um dos mais populares descritores para estudar essas estruturas é a “impressão digital molecular” (FP do inglês *molecular fingerprint*) que consiste em uma sequência de bits

definindo a presença ou ausência de características químicas em uma molécula. O método FP2 é um arquétipo<sup>95,104</sup> de *FP* topológica que considera todos os fragmentos da estrutura molecular seguindo um caminho linear até um determinado número de ligações. Uma grande vantagem da *FP* é a eficiência com que os computadores manipulam essas sequências de bits, permitindo triagens virtuais em larga escala ou a rápida estimativa da acessibilidade sintética de moléculas.

Utilizando esses conhecimentos, a ferramenta do *SwissADME* trabalha com métodos que trazem em seus *softwares* a robustez, rapidez e a facilidade de interpretação para permitir uma tradução eficiente para a química medicinal através do *design* molecular. No site encontram-se alguns algoritmos de código aberto para garantir liberdade de operação para a comunidade global; outros são modelos desenvolvidos pelos próprios criadores do site. O *SwissADME* tem pontos importantes pois trata os ensaios de ADME e farmacocinética com métodos proficientes (por exemplo, *iLogP* ou *BOILED-Egg*, *pk-CSM* e *admetSAR*). De igual modo, oferece resultados rápidos a respeito das propriedades físico-químicas das moléculas como a lipofilicidade, solubilidade em água. Um dos modelos também é uma múltipla regressão linear, com o objetivo de prever o coeficiente de permeabilidade endodérmica correlacionado com o tamanho molecular e lipofilicidade. Além disso, o software garante a possibilidade de exibir, salvar e compartilhar resultados das moléculas individualmente, apresentando gráficos globais intuitivos e interativos.

De igual modo, as predições para a absorção passiva gastrointestinal e transposição da barreira hemato-encefálica onde ambos são descritos no modelo “*BOILED-Egg*”, sendo este uma representação gráfica do comportamento das moléculas com base na sua estrutura capazes de serem absorvidas ou ter um efeito no sistema nervoso central. Também a ferramenta oferece o conhecimento acerca das interações dos ligantes com isoenzimas da família do citocromo P450 (CYP). O conhecimento prévio a respeito das interações com essa superfamília de enzimas tem sido essencial uma vez que, o perfil da ação das enzimas está relacionado a uma importante função na eliminação de drogas através da biotransformação metabólica.<sup>105</sup> Com isso, a interação entre as CYP e P-gp pode assegurar que ocorrendo a inibição dessas isoenzimas existe grande chance de acontecer uma resposta fisiológica das interações entre os ligantes e as enzimas.

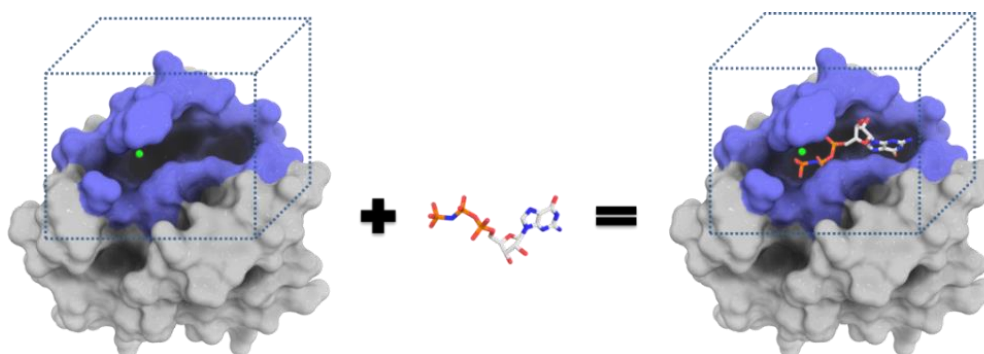
Dentro dessa perspectiva, a ferramenta *SwissADME* é capaz de fornecer um estudo computacional importante para propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, drogabilidade entre diversos outros resultados para uma molécula. Somado a isso, a plataforma apresenta um *backend* para incorporar modelos preditivos de acesso livre, rápidos e que apresentam estatísticas relevantes, com grande robustez de dados e com interpretação dos mesmos de forma intuitiva e simples para auxiliar no *design* molecular não exigindo um conhecimento profundo

no desenvolvimento de fármacos auxiliados por computadores em sua fase inicial para a descoberta de medicamentos.

### 2.3.2 DOCKING MOLECULAR

Um dos métodos mais conhecidos dentro da química medicinal nos estudos computacionais é o do *docking* molecular (também conhecido como ancoramento, docagem ou atracamento molecular) usado principalmente pela comunidade científica para pesquisar novos compostos lead para alvos terapêuticos. A proposta inicial dessa metodologia é prever como acontecerá as interações entre o ligante-receptor com base no *dataset* das estruturas tridimensionais da região de interesse. Como os estudos de dinâmica molecular necessitam de um custo computacional muito alto, devido ao intervalo de tempo em uma região que percorreria grande espaço conformacional e com muitas orientações no interior da proteína; o *docking* molecular surge como solução devido a rapidez e baixo custo computacional.<sup>106</sup>

As vantagens sobre a dinâmica molecular surgem quando a proteína é considerada como um objeto rígido (chamado de ancoramento rígido). Existe também a possibilidade de dar certo grau de rotação para alguns resíduos (estruturas dos aminoácidos) que fazem interações dentro da cavidade. Segundo ponto de maior rapidez está relacionado ao fato de uso de algoritmos altamente eficientes para a solução que envolvem muitas variáveis. Dentro dessa perspectiva, existem os mais usados como algoritmos estocásticos que realizam mudanças aleatórias para explorar o espaço de busca do ligante na proteína (**Figura 17**).



**Figura 17.** Ilustração geral de atracamento molecular. Retirado de *Dokthor.lncc.br*.

Geralmente, o processo de *docking* usa a aplicação de algoritmos que posicionam pequenas moléculas (em inglês, *POSE*) no sítio ativo. Desse modo, surge o primeiro desafio, pois mesmo moléculas orgânicas simples podem conter muitos graus de liberdade conformacional. A amostragem desses graus de liberdade deve ser realizada com precisão

suficiente para identificar a conformação que melhor ajusta à estrutura do receptor e deve ser rápida o suficiente para permitir a avaliação de milhares de compostos em uma dada execução de *docking*. Os algoritmos são complementados por funções de pontuação (*scoring functions*) que são projetadas para prever a atividade biológica através da avaliação das interações entre compostos e alvos potenciais.<sup>107</sup> As primeiras funções de pontuação avaliam o encaixe dos compostos com base em cálculos de complementaridades aproximadas de forma eletrostática. Funções de pontuação relativamente simples continuam a ser amplamente utilizadas, pelo menos nas etapas iniciais das simulações de *docking*. Os conformeros pré-selecionados são frequentemente avaliados usando um esquema de pontuação mais complexa que envolve detalhes de tratamento eletrostático e forças de van der Waals, e incluem no final efeitos de solvatação e/ou efeitos entrópicos.<sup>108</sup> Também, pode avaliar eventos entre ligante-proteína que são fortalecidos por uma combinação de efeitos entálpicos e entrópicos, e que tanto a entropia quanto a entalpia podem ter interações em domínios específicos.

A avaliação e a classificação das conformações previstas passam por um processo de *design* de funções e esquemas de pontuação confiáveis. Técnicas de simulação de energia livre foram desenvolvidas para modelagem quantitativa de interações proteína-ligante e a previsão da afinidade de ligação. As funções de pontuação implementadas nos programas de ancoragem para diferenciar as poses corretas das incorretas fazem várias suposições e simplificações na avaliação dos complexos modelados. Essencialmente, três tipos ou classes de funções de pontuação são atualmente aplicados: funções de pontuação baseadas em campo de força, empíricas e baseadas em conhecimento.

Quando o *docking* molecular é aplicado a um conjunto de ligantes com atividades conhecidas, as estruturas resultantes podem ser exploradas em busca de razões moleculares para as diferenças de atividade observadas. Aplicado a conjuntos de compostos ainda não avaliados experimentalmente, o procedimento leva a uma classificação dos compostos como ligantes propostos da proteína.

### 2.3.2.1 DockThor

Neste trabalho, utilizamos a plataforma online DockThor (<https://dockthor.Incc.br/v2/>) que é um servidor gratuito de docking proteína-ligante concebido para facilitar e auxiliar projetos de descoberta de medicamentos e realizar experimentos de triagem virtual baseados em docking de forma precisa e utilizando computação de alto desempenho. A *engine* de docking do DockThor é um método baseado em grade projetado para docking com ligantes flexíveis e receptor rígido.

Ele emprega um algoritmo genético de múltiplas soluções e função molecular *MMFF94S* para previsões de poses. Esta *engine* foi projetada para lidar com ligantes altamente flexíveis, como peptídeos.<sup>109</sup> A previsão de afinidade e classificação de complexos proteína-ligante são realizadas com a função de pontuação empírica linear DockTScore, que prevê a afinidade de ligação dos complexos proteína-ligante utilizando uma função de pontuação linear e empírica, composta por termos baseados em física relacionados com as interações intermoleculares, entropia do ligante e dessolvatação, sendo desenvolvido em colaboração com o MTi- Molécules Thérapeutiques *in silico* (Université Paris Diderot); os principais passos da preparação do ligante e da proteína estão disponíveis no site DockThor, o que facilita seu uso. Além disso, os resultados experimentais de *docking* são automaticamente agrupados e ordenados, proporcionando aos usuários uma ampla variedade de modos de ligação significativos, apresentados com uma interface de maneira eficiente e precisa. O site DockThor utiliza a plataforma brasileira de alto desempenho SDumont, amplificando ainda mais a eficiência e velocidade dos experimentos. A plataforma utiliza funções de pontuação baseadas em campos de força, que são sensíveis à correta preparação das estruturas do receptor e do ligante, especialmente no que diz respeito aos estados de protonação e tautomeria. Em suma, DockThor-VS é uma solução rápida e em constante evolução para a triagem virtual baseada em docking auxiliando na descoberta de medicamentos.

## 2.4 SISTEMA PURINÉRGICO E ADENOSINA

O sistema purinérgico consiste em nucleosídeos e nucleotídeos de adenina, como adenosina (ADO) (68) e adenosina trifosfato (ATP) (69) (Figura 18), mais comumente conhecidas como **purinas**, e seu receptores. Todas as células possuem componentes do sistema purinérgico e têm a capacidade de liberar nucleotídeos de uma forma controlada. Os mecanismos relacionados à liberação dos nucleotídeos têm sido o foco intenso de atividades de pesquisa.

Estudos tem investigado amplamente a fisiologia a farmacologia e a bioquímica da sinalização purinérgica. Mais recentemente, o foco tem sido a patofisiologia e o potencial terapêutico dos componentes do sistema purinérgico, especialmente em relação aos receptores P1 e P2. Atualmente, é estabelecido que mudanças na sinalização purinérgica estão envolvidas em patologias e na terapêutica com grande foco em efeitos do exercício físico e de moléculas endógenas sobre o organismo. As purinas são moléculas envolvidas em processos homeostáticos celulares e metabólicos. A adenosina, é um neuromodulador endógeno que possui papel importante na comunicação intercelular do sistema nervoso. A adenosina trifosfato (ATP) é a molécula mais conhecida, devido à sua importância como moeda energética fundamental para o metabolismo celular. Além do ATP, seus produtos de hidrólise como adenosina difosfato (ADP) (70), adenosina monofosfato (AMP) (71) (Figura 18) também atuam como sinalizadores em diversos tecidos e órgãos.<sup>110</sup>

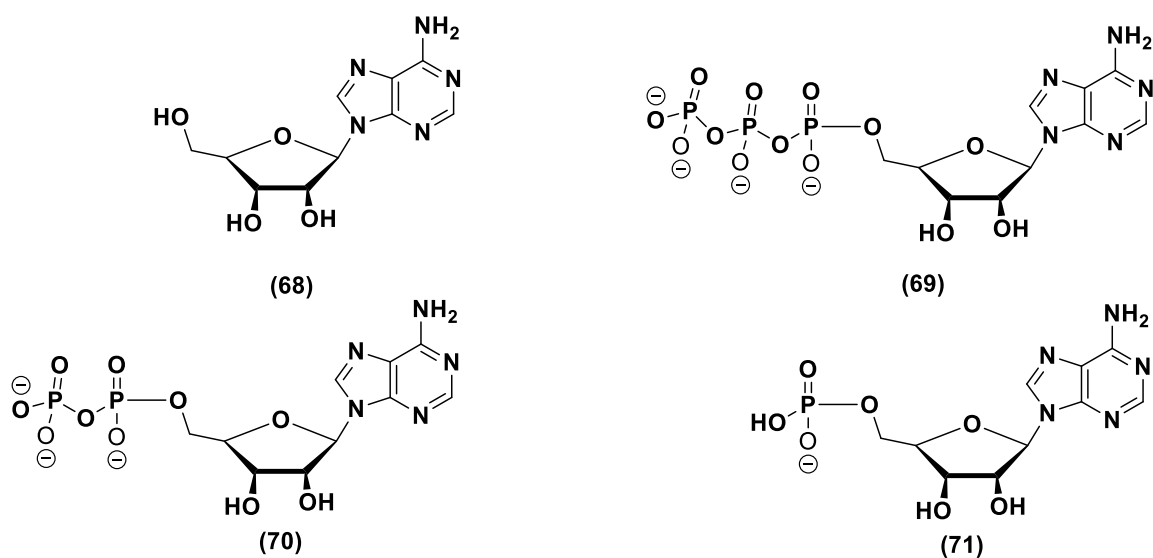


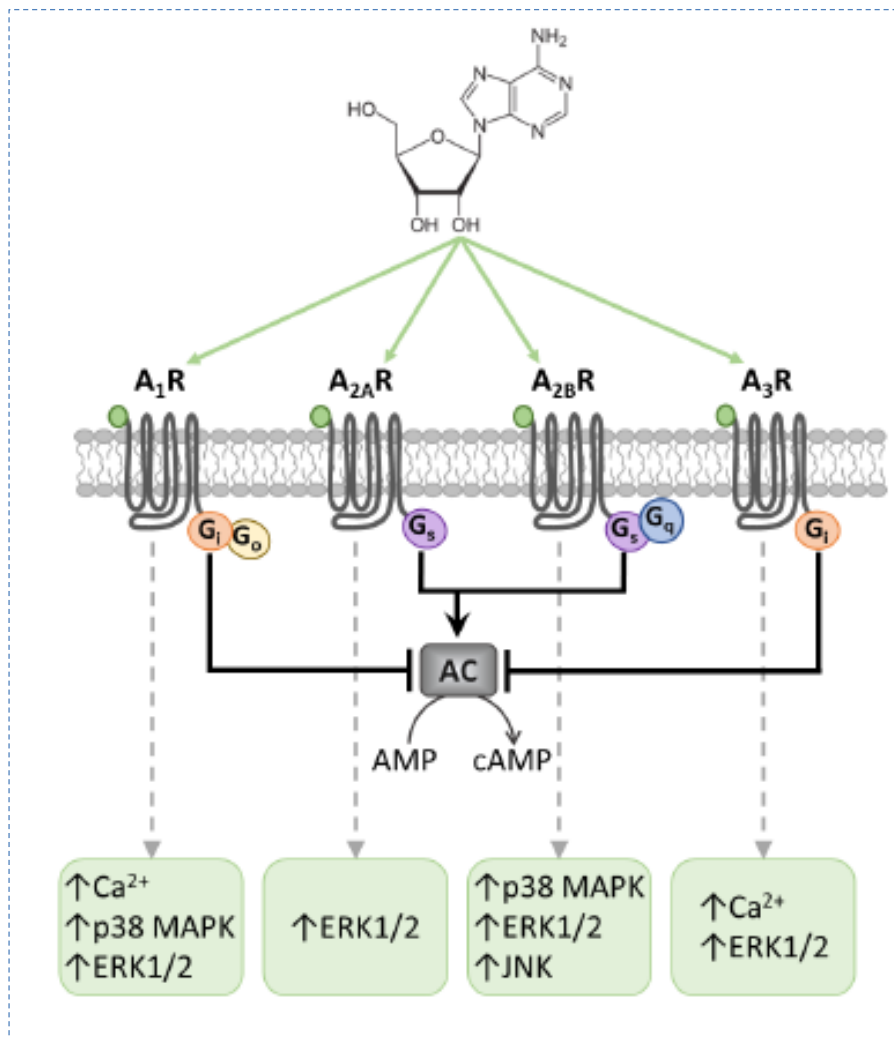
Figura 18. Adenosina difosfato e adenosina monofosfato.



Com base nisso, a adenosina teve sua ação explorada primeiramente em 1929, quando Drury e Szent-György descreveram sua atividade vasodilatadora e bradicardizantes. Desde então, muitas pesquisas foram direcionadas a explorar seu papel no meio fisiológico principalmente no Sistema Nervoso Central (SNC) onde somente em 1969 foi demonstrado que adenosina eleva os níveis de *cAMP* no córtex cerebral, uma ação que é suprimida por metilxantinas como cafeína e teofilina. Mais tarde, foi mostrado como a adenosina inibe a amplitude do potencial sináptico excitatório no córtex e hipocampo, bem como a atividade neuronal no córtex e no cerebelo; além disso, seu poder de inibição na liberação de vários neurotransmissores importantes, como acetilcolina, noradrenalina, aminoácidos excitatórios e serotonina. A adenosina é um importante neuromodulador envolvido em muitos processos bioquímicos e vias de transdução de sinal. Somado a isso, a adenosina tem um papel crucial na modulação emocional e exerce um papel altamente protetor devido a inibição sináptica. O nucleosídeo adenosina é formado por uma molécula de adenina e uma ribose por uma ligação N9-glicosídica e é formado tanto a nível intracelular quanto extracelular.

#### 2.4.1 RECEPTORES PURINÉRGICOS

Além das purinas, existem os receptores purinérgicos que possuem igual importância nos efeitos biológicos. Sabe-se que o ATP, ADP e UDP se ligam aos receptores P2, enquanto a ADO se liga a receptores P1. Os receptores P2 são subdivididos na família P2X e P2Y e os receptores P2Y são metabotrópicos acoplados a proteína G. Os receptores P1, que tem a ADO como agonista, são divididos em quatro subtipos –A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> e A<sub>3</sub>- e também são todos acoplados à proteína G (**Figura 19**). Neste trabalho, o foco será sobre os receptores do tipo P1, com destaque para o A<sub>2A</sub>, uma vez que a atuação desse receptor é descrita na literatura com importante poder de sinalização para diminuição no *cAMP* e seu papel na neuromodulação pois a adenosina ao ligar-se com esses receptores é capaz de controlar a ação de vários neurotransmissores <sup>111</sup>.



**Figura 19.** Diferentes receptores P1 e P2. Adaptado de Martina Venturini, 2022

#### 2.4.1.1 RECEPTORES PURINÉRGICOS P1 E RECEPTOR PURINÉRGICO A<sub>2A</sub>

Como descrito acima, os receptores P1 têm a adenosina como agonista, e são divididos em quatro subtipos. O receptor A<sub>1</sub> está entre a sinalização que podem ser causadas por seu acoplamento a diferentes proteínas da família G. A via conhecida desse receptor é a atuação através da inibição da adenilato ciclase, que causa uma diminuição no cAMP. Entretanto, os receptores A<sub>2A</sub> são acoplados a proteína G<sub>s</sub>, ou seja, ativam a adenilato ciclase, e o receptor A<sub>2B</sub> está acoplado a diferentes vias de sinalização, incluindo a ativação da guanilato ciclase, através do acoplamento a G<sub>q</sub> mediado pela PLC e aumento na [Ca<sup>2+</sup>] dependente do inositol-1,4,5- trifosfato (IP<sub>2</sub>). Já os receptores A<sub>3</sub> estão numa menor extensão, também à proteína G<sub>q</sub>. Os receptores tanto do tipo P1 e P2 são muito expressos em células do sistema nervoso e

medeiam diversos processos relacionados, por exemplo, com neurotransmissão, mielinização, aprendizado, memória e interações entre neurônios e glias.<sup>112</sup>

Os receptores de Adenosina  $A_{2A}$  (**Figura 20**) são altamente conservados, com 90% de homologia de sequência entre diferentes espécies. São receptores acoplados a proteína Gs; assim estimulam a atividade da adenilil ciclase, aumentando o nível de cAMP, que atuam como segundo mensageiro da proteína quinase A.<sup>113</sup> Diferente dos  $A_{1A}$ Rs, os  $A_{2A}$ Rs têm um papel excitador, pois aumentam a liberação de glutamato e promovem a excitabilidade celular. Também possuem funções periféricas, visto que a adenosina é uma das substâncias anti-inflamatórias endógenas mais potentes devido aos seus efeitos nesse subtipo de receptor.



**Figura 20.** Receptor de adenosina  $A_{2A}$ . PDB: **8HDP**.

Além disso, é importante destacar que existem níveis da concentração extracelular que aparecem em algumas condições patológicas, quando altas concentrações de adenosina são atingidas, seus receptores de adenosina podem ser considerados alvos importantes para o desenvolvimento de medicamentos em várias patologias, como isquemia cerebral, dor, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Dentro dessa perspectiva, existe um grande interesse no estudo e síntese de novas moléculas seletivas e potentes direcionadas a esses receptores. Alguns medicamentos se ligam aos receptores de adenosina, como o Adenocard, que é usado para tratar

pacientes com taquicardia paroxística. Além disso, a Istradefilina, é um antagonista seletivo do  $A_2AR$ , usada como terapia adjunta na doença de Parkinson (comercializada como Nourias no Japão e como Nourianz nos Estados Unidos em 2019).

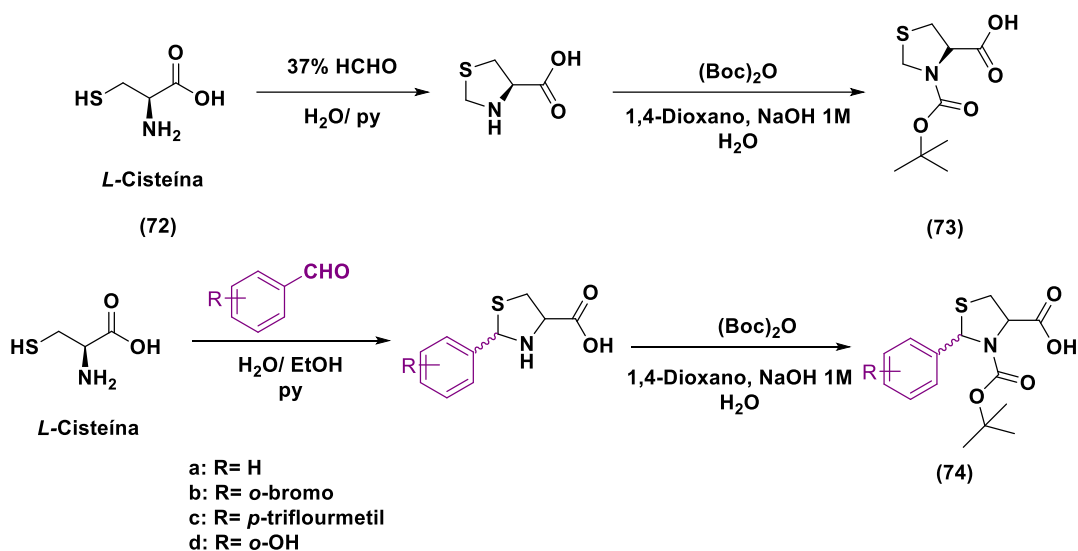
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização do presente trabalho referente à síntese de tiohidantoínas fundidas e seus derivados via metodologia mediada por ácido borônico.

#### 3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

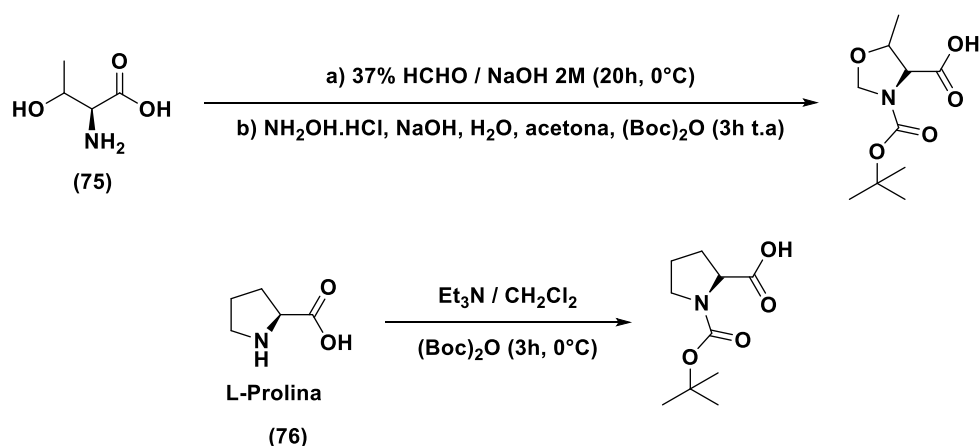
O primeiro momento do trabalho, dedicou-se a síntese dos materiais de partidas contendo o anel tiazolidínico, oxazolidínico e pirrolidina seguindo como base o protocolo já bem consolidado na literatura,<sup>114</sup> que apresenta bons rendimentos. As moléculas são obtidas através da reação que ocorre entre derivados de aminoácidos, reagindo-se com aldeídos em meio aquoso e após a adição da pirrolidina existe a formação do heterociclo de cinco membros. Em seguida, o nitrogênio do heterociclo passa por uma reação de proteção com o (Boc)<sub>2</sub>O, conforme mostrado no **Esquema 19**. Visando aumentar o número de materiais de partida a serem aplicados na metodologia estudada foi adicionado uma funcionalização na posição C-2, utilizando diferentes aldeídos aromáticos.

Diversos heterociclos tiazolidínicos puderam ser sintetizados pela simples alteração do aldeído de partida. Quando a reação foi realizada utilizando paraformaldeído junto ao  $\alpha$ -aminoácido *L*-Cisteína (**72**), a tiazolidina (**73**) foi obtida em 85% de rendimento. As tiazolidinas funcionalizadas na posição C-2 (**74 a-d**) do anel foram obtidas com rendimentos de 60-80%.



**Esquema 19.** Esquema geral para obtenção das tiazolidinas C-2 substituídas.

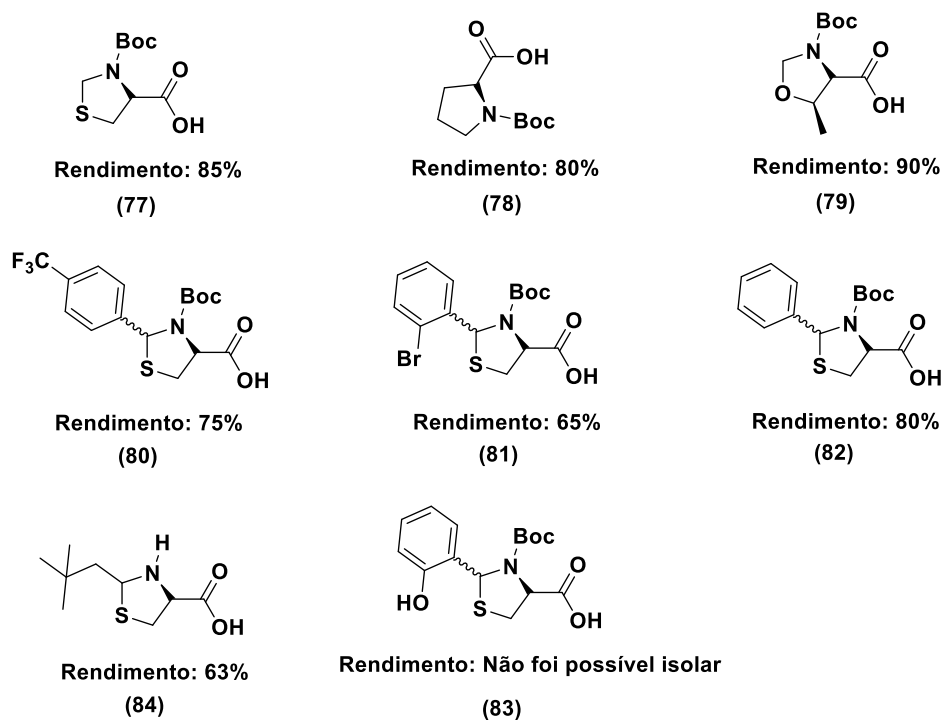
Além disso, foi realizada uma modificação na estrutura do anel tiazolidínico, substituindo o átomo de enxofre (S) por oxigênio (O) ao variar o aminoácido de partida conforme representado no **Esquema 20**. Essa mudança é obtida a partir do aminoácido *L*-Treonina (**75**). Da mesma forma, investigou-se o emprego do aminoácido *L*-Prolina (**76**) (que é naturalmente um aminoácido cíclico) realizando somente o procedimento de proteção do N-H. Os produtos são obtidos com procedimentos simples, passando por uma filtração e após a proteção do N-H é feita uma extração líquido-líquido entre AcOEt e água.



**Esquema 20.** Síntese geral da obtenção da 5-metiloxazolidina e prolina protegida.

Todas as mudanças estruturais nos materiais de partida proporcionaram dados adicionais na investigação da eficiência da nova metodologia estudada para obter as

tiohidantoínas fundidas e também auxiliaram no estudo dos parâmetros estrutura-atividade nos testes paralelos realizados no *in silico*. As tiazolidinas e seus derivados obtidos junto a seus respectivos rendimentos podem ser encontrados na **Figura 21**. Os compostos obtidos (77-84) foram identificados por RMN de  $^1\text{H}$ .



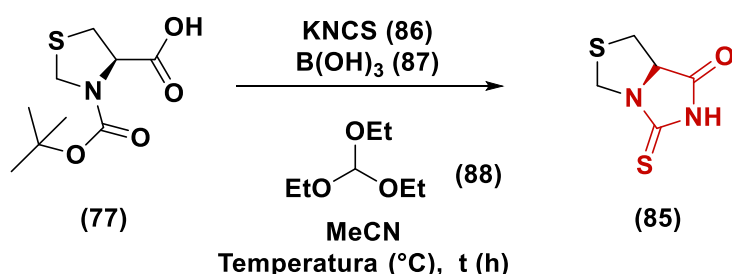
**Figura 21.** Materiais de partida e seus respectivos rendimentos.

### 3.2 SÍNTESE DAS 2-TIOHIDANTOÍNAS

De posse dos substratos das diferentes tiazolidinas (e derivados) e tendo em vista o objetivo de desenvolver nova metodologia para obter as tiohidantoínas fundidas, serão apresentados os resultados obtidos nas condições reacionais quando empregado o  $B(OH)_3$ . Além disso, foi planejado investigar a ação desidratante do trietilortofornato (TEOF) na promoção da síntese das tiohidantoínas.

#### 3.2.1 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS

Para investigar a melhor condição reacional para a síntese das tiohidantoínas fundidas, foi realizado um estudo variando diversos parâmetros reacionais, utilizando como modelo de material de partida o composto **77** para a síntese do composto **85** conforme **Esquema 21**. Foram administradas variações na quantidades estequiométricas dos reagentes KNCS (**86**),  $B(OH)_3$  (**87**), TEOF (**88**), bem como a utilização de diferentes solventes, temperatura e tempos de reação. A condição foi determinada com base no maior rendimento. Todas as reações foram purificadas por cromatografia em coluna cromatográfica com sílica-gel, e o acompanhamento do consumo do material de partida ocorreu por meio da cromatografia em camada delgada. A acetonitrila, previamente destilada e armazenada com peneira molecular, foi escolhida como solvente da reação. As reações utilizaram 0,5 mmol do composto **77** junto a de KNCS, TEOF em MeCN à 85 °C em um sistema Schlenk sob atmosfera inerte e sob agitação magnética em overnight (**Esquema 21**).

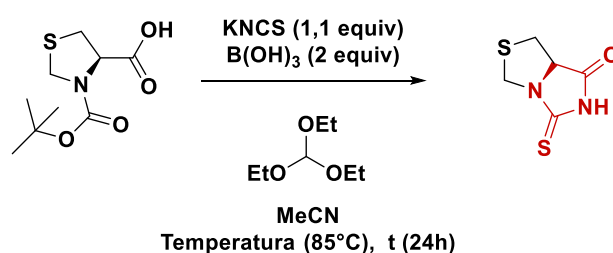


**Esquema 21.** Esquema geral para obtenção das tiohidantoínas fundidas.



Levantamos a hipótese de que, durante o curso da reação, ocorra a formação de água como subproduto. Isso é evidenciado pela literatura, que mostra que reações envolvendo a formação de ligações amida por condensação entre um ácido carboxílico e uma amina envolve a desidratação de um intermediário. Partindo dessa premissa, realizamos uma consulta na literatura em busca de um reagente que pudesse atuar como agente desidratante no meio reacional, para auxiliar na eliminação da água e promover o deslocamento do equilíbrio químico em direção à formação dos produtos. O trietilortofornato (TEOF) foi localizado como um candidato promissor, dado alguns exemplos de sua aplicação como agente desidratante, e também é descrito na literatura como um agente capaz de determinar a quantidade de água em amostras analíticas sob condições ácidas.<sup>115</sup> Assim, fizemos uma primeira entrada para determinar a quantidade a ser adicionada. Na primeira entrada, sem adição de TEOF o rendimento foi baixo próximo a 18 %. A cada nova entrada, foi adicionado um aumento de 100  $\mu\text{L}$  de TEOF (equivalente a 0,6 mmol). Além disso, observou-se que, com a extrapolação da quantidade de TEOF no meio reacional, o rendimento caiu para 5% sugerindo que talvez seu excesso impedisse a reação entre o material de partida e o KNCS. No entanto, o uso de 200  $\mu\text{L}$  (**Entrada 3, Tabela 2**) apresentou melhor resultado, com 55% de rendimento após purificação. Acredita-se que esse resultado esteja relacionado à proporção estequiométrica da quantidade de água formada na reação, e o uso de TEOF como agente desidratante parece favorecer o deslocamento químico para a formação dos produtos. Com base nesses resultados, as próximas entradas foram realizadas com o volume fixo de 200  $\mu\text{L}$  de TEOF.

**Tabela 2.** Variação na quantidade de TEOF.

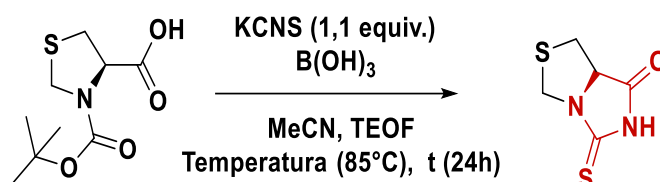


Entrada	TEOF ( $\mu\text{L}$ )	Rendimento (%)
1	-	18
2	100	22
3	200	55
4	300	30
5	400	56

6	500	5
7	600	5

Seguindo a investigação dos demais fatores, a próxima tabela apresenta as variações na quantidade de  $B(OH)_3$ . Como mencionado anteriormente na literatura, o boro possui a capacidade de formar complexos ativados com carbonilas, atuando como um excelente catalisador. Considerando o baixo custo e a eficácia do ácido bórico em reações de amidação, focamos em sua aplicação para gerar intermediários reativos. A fim de comprovar a dependência do reagente nesta metodologia foram realizadas reações com diferentes concentrações do  $B(OH)_3$ . Observou-se que, na primeira entrada, com apenas 1 equiv., não foi possível isolar o produto. A partir disso, as entradas subsequentes aumentaram a quantidade de  $B(OH)_3$  em incrementos de 0,5 equiv. Notou-se que as quantidades entre 2,5 eq. (**Entrada 3, Tabela 2**) e 3,5 eq. (**Entrada 6, Tabela 3**) reduziram o rendimento da reação; entretanto, a **Entrada 7**, com 4 eq. mostrou um aumento no rendimento, muito próximo ao da Entrada 2, que utilizou apenas 2 eq. Considerando a redução na quantidade de  $B(OH)_3$  e os rendimentos semelhantes, a entrada 3 foi selecionada como a ideal.

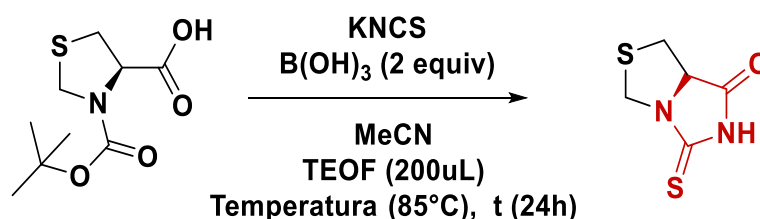
Tabela 3. Variação na quantidade de  $B(OH)_3$ .



Entrada	$B(OH)_3$ (eq)	Rendimento (%)
1	1,0	0
2	1,5	3
3	2,0	55
4	2,5	23
5	3,0	10
6	3,5	40
7	4,0	50

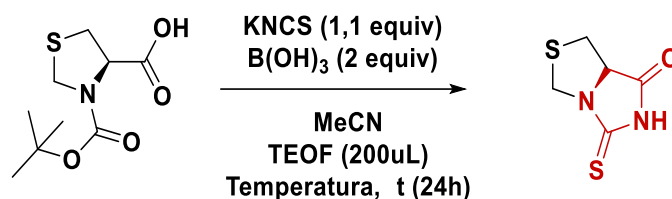
As otimizações das condições reacionais prosseguiram com a avaliação da quantidade estequiométrica ideal de KNCS. Para este experimento, optou-se por adicionar o KNCS apenas após duas horas do início da reação, durante as quais o meio reacional continha apenas o material de partida e o ácido bórico. Na primeira entrada, foi mantida a estratégia de utilizar um leve excesso de KNCS em relação à tiazolidinas. Conforme apresentado anteriormente, essa proporção resultou em um rendimento mediano de 55%. Nas entradas subsequentes a quantidade de KNCS foi ajustada para subir 0,5 equivalentes. Com base nos resultados obtidos, verificou-se que nenhuma das condições testadas apresentou rendimento superior ao da primeira entrada. Observou-se que a adição de mais de 2,5 eq. de KNCS (**Entrada 3, Tabela 4**) resultou na formação de uma quantidade considerável de precipitado no meio reacional, dificultando o processo de purificação ao final da reação.

**Tabela 4.** Variação na quantidade de KCNS.



Entrada	KNCS (eq)	Rendimento (%)
1	1,1	55
2	2,0	30
3	2,5	5
4	3,0	58
5	3,5	21
6	4,0	-

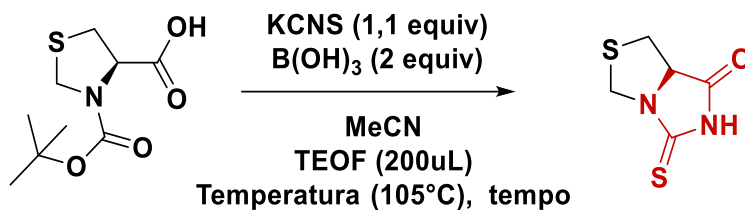
Após, a influência da temperatura foi examinada frente à metodologia desenvolvida. Desta maneira, inicialmente as reações eram conduzidas em 85°C pois essa é a temperatura de ebulição da MeCN. Foi estudado a redução da temperatura onde na temperatura entre 25-50 °C não foi possível visualizar o produto por análise de CCD. Porém, ao subir a temperatura de 85 °C para 105 °C (**Entrada 4, Tabela 5**) o rendimento também aumentou, sinalizando a necessidade de fornecer energia para que a reação ocorra. Porém ao subir a temperatura para 120 °C não houve alteração significativa no rendimento.

**Tabela 5.** Variação na temperatura da reação.

Entrada	Temp (°C)	Rendimento (%)
1	25	-
2	50	-
3	85	55
4	105	89
5	120	80

Visando otimizar o tempo de reação, a mesma foi monitorada ao longo de 12 h, com a formação do produto e o consumo do material de partida sendo avaliados por cromatografia em camada delgada (CCD). Alíquotas da reação foram retiradas a cada hora durante esse período, e constatou-se que, inicialmente, não houve o aparecimento de uma mancha característica do produto no UV-Vis. No entanto, após 18 h de reação (**Entrada 4, Tabela 6**), foi realizado o procedimento de purificação por cromatografia em coluna, resultando em um rendimento moderado de 40%. Até o momento, todas as reações foram mantidas por 24 h, porém com intuito de analisar a influência do tempo a **entrada 5** foi conduzida até as 48 h, o rendimento caiu para 47%.

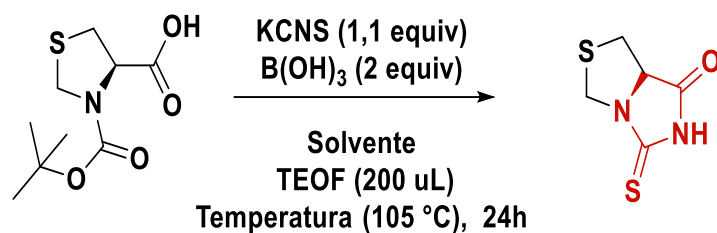
Tabela 6. Variação no tempo reacional.



Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	6	-
2	12	-
3	18	40
4	24	55
5	48	47

A influência de outros solventes também foi investigada, porém nenhum deles levou a formação do produto.

Tabela 7. Variação nos solventes da reação.

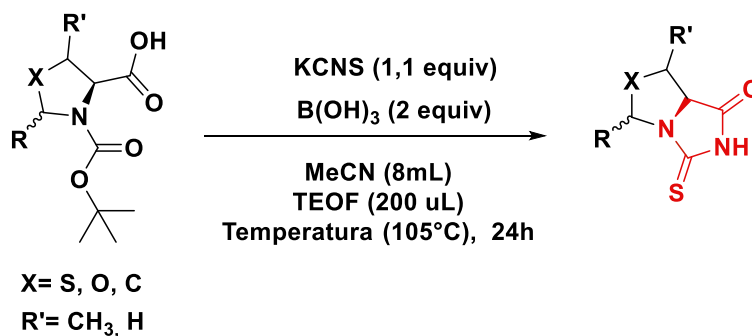


Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	DMF	-
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-
3	DMSO	-
4	DMF	-

### 3.2.2 ESTUDO DA APLICAÇÃO DA METODOLOGIA PARA SÍNTESE DE DIFERENTES 2-TIOHIDANTOÍNAS

Uma vez estabelecidas as condições experimentais ideais para a síntese do composto **85**, e visando ampliar o escopo de tiohidantoínas fundidas, foi conduzida uma avaliação na capacidade de variar o material de partida frente a nova metodologia desenvolvida. O protocolo definido para prosseguir foi a **Entrada 4** da **Tabela 5** dado que essas condições apresentaram maior rendimento.

A fim de verificar a influência dos grupos da cadeia lateral no C-2 do anel tiazolidínico sobre a reatividade e a relação estrutura-atividade no sítio de ligação da proteína alvo, foram escolhidos substituintes com propriedades previamente estabelecidas na literatura. O protocolo inicial foi mantido para as variações experimentais. Importante destacar que, as reações foram conduzidas em atmosfera inerte, com a acetonitrila previamente destilada e o KCNS submetido à bomba de alto vácuo para eliminar quaisquer traços de água dos reagentes e do meio reacional. Essa abordagem foi crucial para garantir a precisão e reprodutibilidade dos resultados.



**Esquema 22.** Esquema geral para obter tiohidantoínas.

Dando continuidade às variações experimentais, foi proposta a incorporação de um anel aromático na estrutura da tiohidantoínas (**89**), uma vez que os anéis aromáticos possuem características de planalidade e estrutura hidrofóbica, além de frequentemente interagirem por forças de van der Waals com regiões hidrofóbicas no sítio de ligação da proteína alvo.

Além disso, propusemos a síntese de tiohidantoínas contendo halogênios no anel aromático, dado que a introdução de átomos de halogênio pode alterar significativamente as

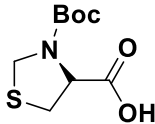
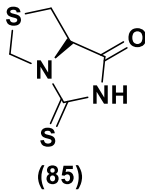
propriedades físico-químicas e a reatividade da molécula. A variação no tamanho e na eletronegatividade dos halogênios pode levar a mudanças nas características dos compostos. Para isso, uma reação onde o produto (**90**) obtido possui um átomo de bromo na posição *orto* do anel aromático, conforme especificado na **Entrada 4** da **Tabela 8**, com rendimento de 25%.

Além da introdução do bromo, foi estudada a substituição de halogênios e suas respectivas posições no anel. Adição de flúor, por exemplo, é conhecida por aumentar a atividade e estabilidade metabólica de compostos como evidenciado pelo estudo do ibuprofeno, onde a introdução de flúor demonstrou um aumento na potência da resposta fisiológica.<sup>116</sup> O flúor pode promover a formação de novas ligações de hidrogênio e exercer um efeito de retirada de elétrons, além de atuar como um isómero hidrofóbico, potencialmente alterando o  $\log P$  de moléculas e favorecendo interações com grupos N-H próximos.


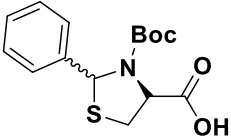
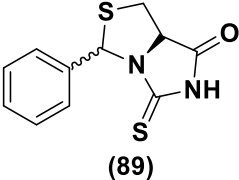
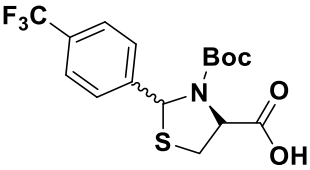
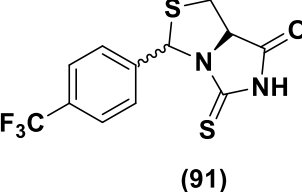
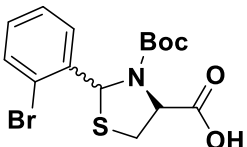
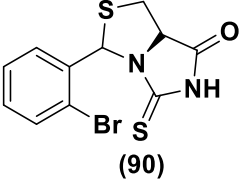
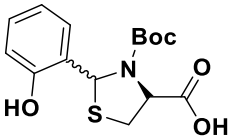
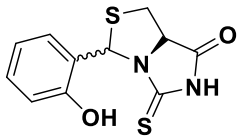

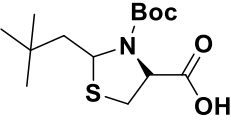
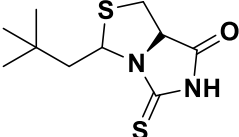
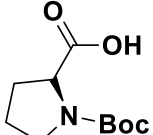
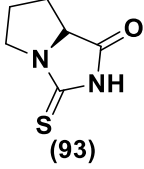
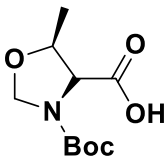
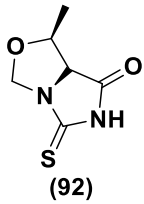
Baseado nisso, a próxima modificação experimental envolveu o uso do material de partida *para*-trifluorometilbenzaldeído como substrato afim de obter a tiohidantoína **91**. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Esta abordagem demonstrou a viabilidade da metodologia, destacando a importância nas estratégias de floureação pode beneficiar significativamente a química medicinal, permitindo modificações mais práticas e eficientes.

Dando seguimento à investigação, avaliou-se a eficiência da metodologia em relação à presença de um grupamento fenol como mostra a **Entrada 5, da Tabela 8**. Considerando que álcoois e fenóis são grupos funcionais amplamente encontrados em diversos fármacos pois o oxigênio presente no fenol pode atuar comoceptor de ligações de hidrogênio, enquanto o hidrogênio do grupo hidroxila (OH) pode funcionar como doador.

**Tabela 8.** Ampliação do escopo reacional para diferentes tiohidantoínas.

#	R	Material de Partida	Produto	Rend. (%)
1	H			89

*Continuação da Tabela 8*

2				33
3	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph			-
4	<i>o</i> -Br-Ph			25
5	<i>o</i> -OH-Ph			-
6				-
7	H			28
8	H			12

Adicionalmente, o protocolo foi expandido para incluir a síntese de uma oxazolidina derivada do aminoácido L-treonina, obtendo o produto **92**, onde foi observado rendimento de 15%. Além disso, foi realizada uma substituição na tiazolidinas, onde o átomo de enxofre foi substituído por um carbono, utilizando a L-prolina como material de partida. Resultando na



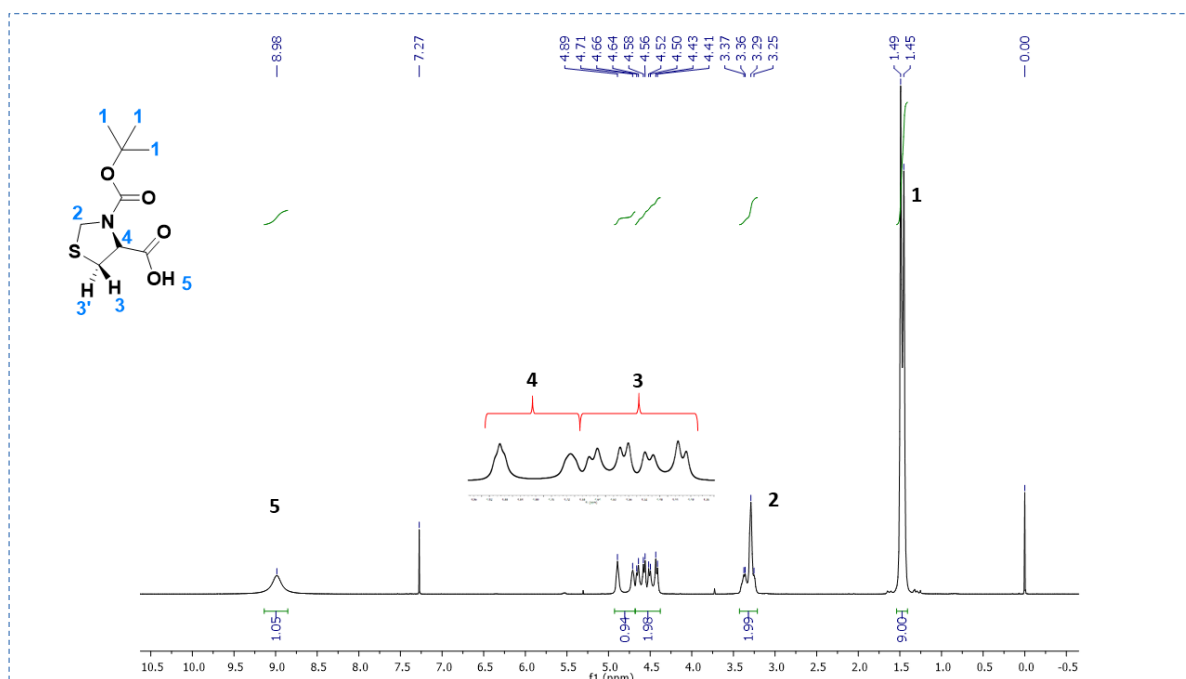
obtenção do produto **93**, embora não tenha sido possível fazer a purificação do produto foi realizado uma aplicação no CG-MS e localizado o sinal do produto com proporção de 28%.

### 3.2.3 CARACTERIZAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL VIA RMN

Para todos os produtos sintetizados apresentados nas **Tabelas 8** e **Figura 21** foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ). A título de exemplificação, a caracterização do composto usado como material de partida **77**, através de análises de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  é apresentada e discutida a seguir. Os demais compostos estarão inclusos no capítulo 7 em Anexos.

A análise de  $^1\text{H}$  para o produto **77**, apresentada na **Figura 22**, revela um espectro que corresponde aos 15 hidrogênios presentes na molécula. Através dos deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento, foi possível atribuir cada um dos sinais aos respectivos prótons. Em 8,99 ppm, observa-se um sinal de simpleto alargado no H-5 característico da hidroxila de um ácido carboxílico, com integral relativa a 1 hidrogênio. O hidrogênio H-4 está deslocado para uma região de campo mais alto comparado ao H-5, com integral de valor igual a um e constante de acoplamento de 4,80 Hz, apresentando uma multiplicidade de um duplete. Os dois hidrogênios H-3 e H-3', localizados na posição alfa a um centro assimétrico, exibem sinais diastereotópicos, resultando em um duplo duplete de duplete de sinais com deslocamento entre 4,41 e 4,66 ppm, com integral igual a dois, e constante de acoplamento em relação ao H-4 de 4,54 Hz. Os hidrogênios H-2 e H-2', por sua vez, apresentam deslocamentos químicos entre 3,25 e 3,37 ppm, indicando que estão em ambientes químicos diferentes, também se comportando como diastereotópicos. Devido a estarem entre um nitrogênio e enxofre, esses sinais mostram um desdobramento, ao contrário de um simpleto bem definido aparece como um simpleto alargado.

Por fim, os sinais entre 1,45 e 1,49 ppm correspondem aos nove hidrogênios presentes no grupo protetor,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ . Esses hidrogênios, devido ao equilíbrio entre os confôrmeros, aparecem como um duplete.

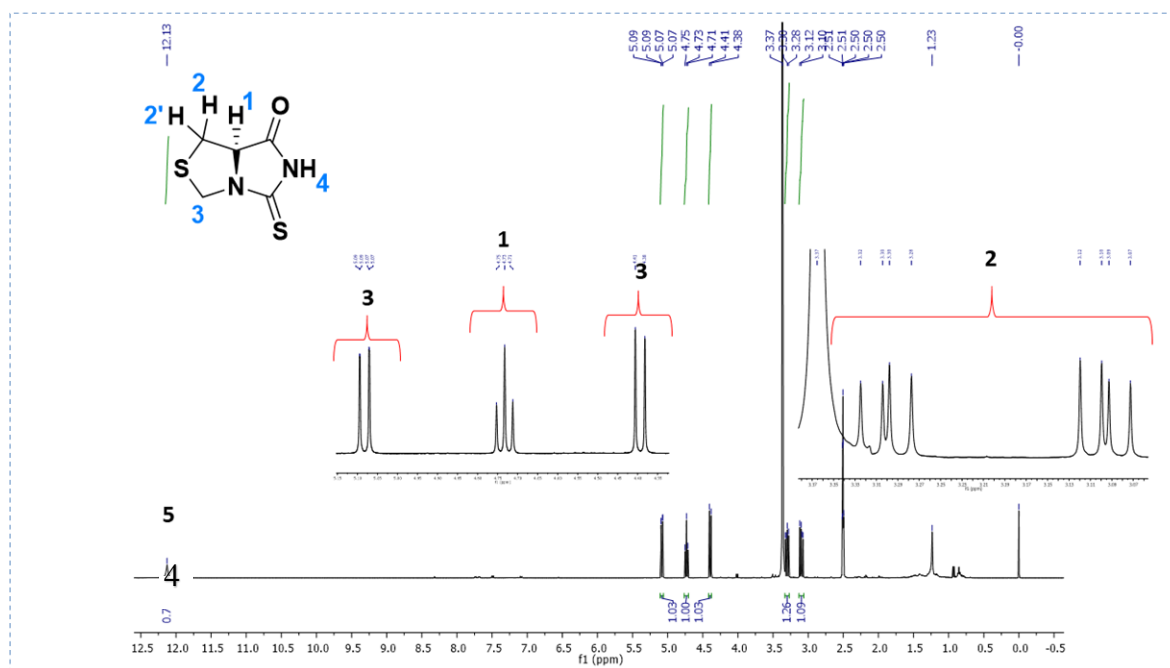


**Figura 22.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do material de partida **77**.

Da mesma forma, foi possível analisar os sinais de hidrogênio através da técnica de RMN  $^1\text{H}$  para confirmar a formação do produto **88**, derivado do material de partida **77**. De acordo com o espectro apresentado na **Figura 23**, é possível identificar as integrais correspondentes aos 6 hidrogênios da molécula, bem como os seus desdobramentos. Inicialmente, o sinal atribuído ao próton N-H desloca-se para 12,13 ppm, aparecendo como um simpleto alargado. No entanto, devido à sua posição dentro de um anel com caráter de ressonância, ele sofre efeito anisotrópico, sendo influenciado pelas carbonilas e tionilas da estrutura da tiohidantoínas, o que justifica seu deslocamento para um campo mais baixo.

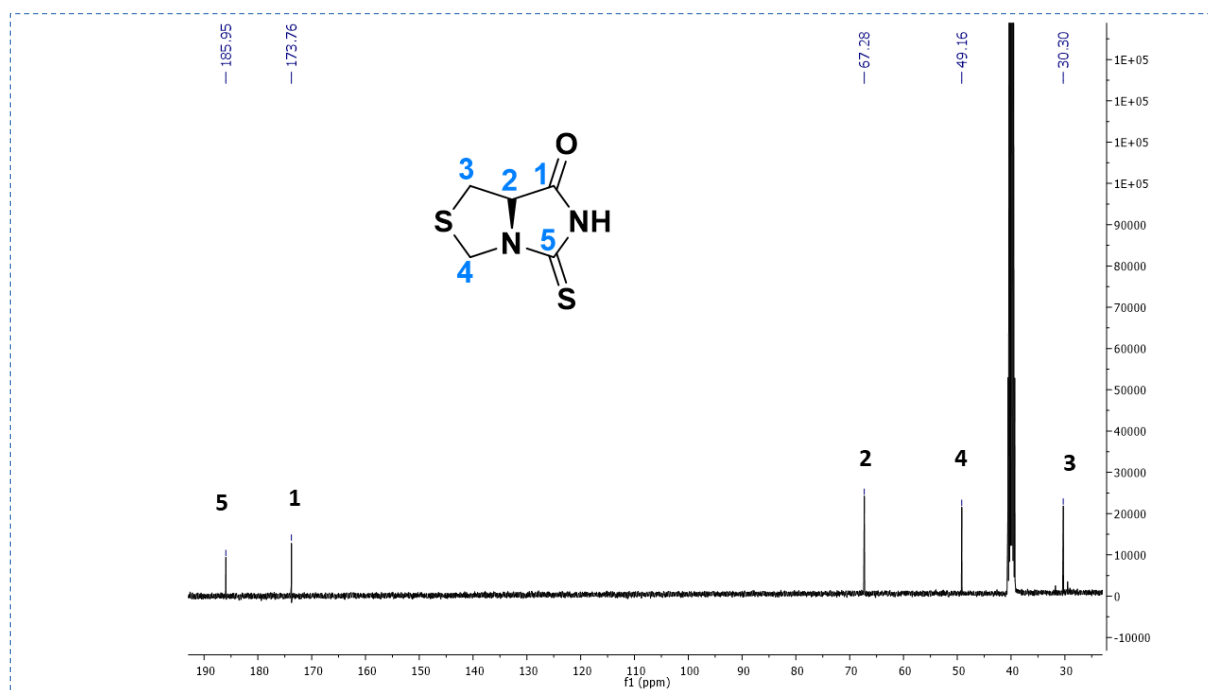
O sinal do H-1 aparece como um tripleto centrado em 4,73 ppm, correspondendo ao hidrogênio ligado ao carbono do carbono assimétrico. Já os sinais diastereotópicos dos hidrogênios H-2 e H-2' aparecem centrados em 3,10 ppm e 3,37 ppm, com multiplicidade como duplo duplete enquanto o outro surge em 3,37 ppm com constantes de acoplamento de 3,10 Hz, indicando o acoplamento com o hidrogênio do carbono assimétrico.

O deslocamento do H-3 é observado como um duplete em duas regiões: centrados em 5,08 ppm e entre 4,39 ppm, com constantes de acoplamento de 5,08 e 4,39 Hz, respectivamente. Dentro dessa análise, nota-se o desaparecimento dos sinais alquílicos do grupo protetor Boc, confirmando a remoção desse grupo durante a síntese.



**Figura 23.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do produto **85**.

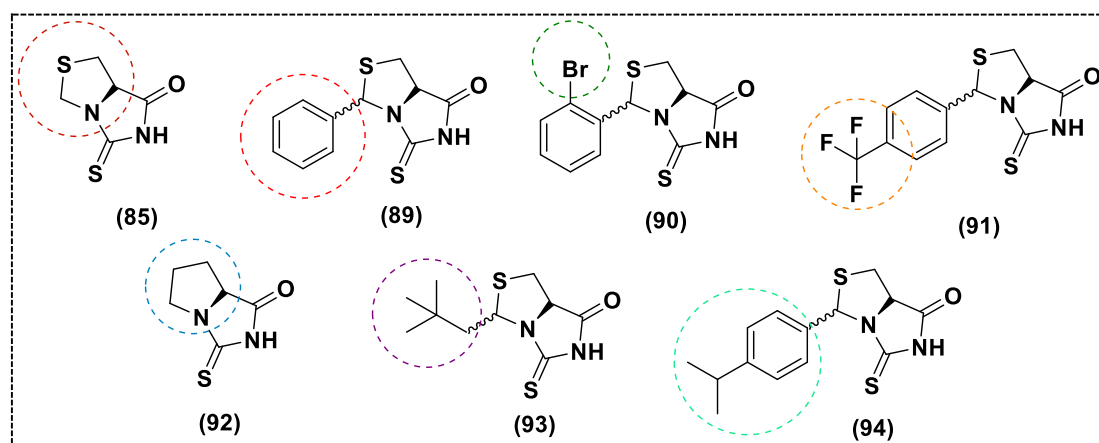
Da mesma forma, os sinais obtidos através da análise de RMN  $^{13}\text{C}$  comprovam a formação do composto **85**. De acordo com o espectro da **Figura 27**, são apresentados os sinais em 30,3; 49,1 e 67,2 ppm sendo atribuídos aos carbonos 3, 4 e 2. Já para os sinais em 185,9 e 173,7 ppm foram atribuídos aos carbonos ligado enxofre C-5 e ao oxigênio C-1, respectivamente, mostrando o efeito da diferença eletrônica relacionada aos elementos da mesma família.



**Figura 24.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, 100 MHz) do composto **85**.

### 3.3 AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS *IN SILICO*

Tendo em mãos os compostos derivados das tiohidantoínas e seu promissor potencial farmacológico, foi decidido aplicar um estudo computacional com o objetivo de identificar um alvo terapêutico, bem como estabelecer, preliminarmente, a relação estrutura-atividade, ADMET, e realizar análises de *docking* molecular com base nas interações ligante-macromolécula. Utilizando o composto **85** como referência inicial, realizamos a busca do alvo biológico por meio da plataforma Super-PRED. A análise revelou o receptor de adenosina A<sub>2A</sub> como o alvo mais promissor, sendo utilizado o modelo cristalográfico disponível no PDB (ID:8HDP) para os estudos de *docking*. Em primeiro lugar, foi necessário otimizar a geometria localizando o mínimo absoluto dos compostos (**Figura 25**), para isso utilizamos o software Gaussian através do método B3LYP utilizando a função de base 6+311G (d).



**Figura 25.** Tiohidantoínas testadas no estudo *in silico*.

#### 3.3.2 ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR

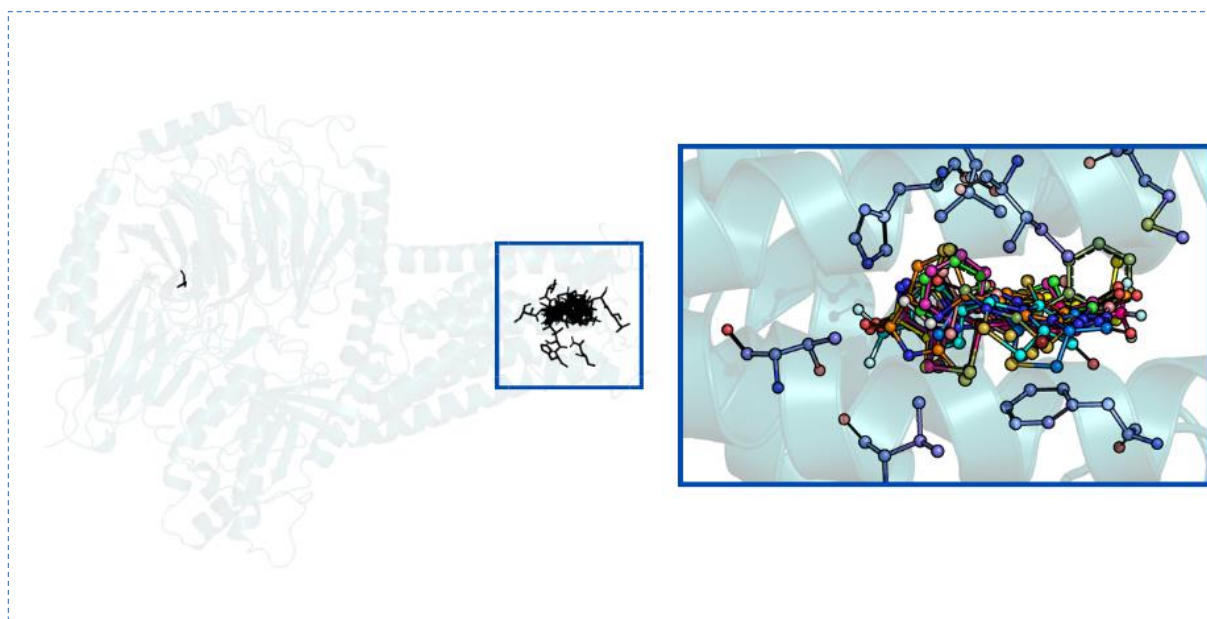
Para o *docking* molecular, utilizamos a plataforma DockThor, devido às suas vantagens descritas na fundamentação teórica. As imagens geradas foram analisadas utilizando *PLIP* e *PyMol*, constatando as interações no sítio de ligação da adenosina, uma molécula endógena.

A maioria dos compostos testados demonstrou boa afinidade de ligação, conforme evidenciado pela energia livre de ligação ( $\Delta G$ ) apresentada na **Tabela 9**. Esse reconhecimento molecular entre o composto e a biomacromolécula depende diretamente do arranjo espacial dos

grupamentos funcionais e das propriedades estruturais da macromolécula, que devem ser complementares ao sítio de ligação no receptor. Os ligantes exibiram afinidades distintas, sendo reconhecidos de maneiras diferentes pelos sítios de interação complementares localizados no alvo, o que reflete a especificidade e seletividade das interações intermoleculares. Qualitativamente, o grau de afinidade e a especificidade da interação são determinados por diversas interações intermoleculares, incluindo forças eletrostáticas como ligações de hidrogênio, momentos dipolo, íon-dipolo, ligações covalentes e interações hidrofóbicas.

Assim, observou-se que a adenosina se liga aos seguintes resíduos de aminoácidos: principalmente por ligações de hidrogênio. Uma ligação de hidrogênio com Thr (2,22 Å), uma com Asn 161 (2,85 Å), duas com His 221 e His250 (3,17 Å e 2,81 Å, respectivamente) e duas com a Asn224 (1,72 Å e 1,87 Å). Essas ligações de hidrogênio são interações não covalentes cruciais nos sistemas biológicos, comuns em  $\alpha$ -hélices e folhas  $\beta$  e ocorrem entre heteroátomos como O-H, N-H e F-H. A adenosina (destacada em amarelo na **Tabela 9**) estabelece um mecanismo de reconhecimento baseado em cinco ligações de hidrogênio, com uma energia de ligação de -8,261 kcal/mol. Em contraste, o teste com **92** revelou uma energia de ligação maior, com valor de -7,48 kcal/mol, quando comparado à adenosina; as interações foram limitadas, apresentando apenas duas interações hidrofóbicas e uma única ligação de hidrogênio. As interações hidrofóbicas foram com os resíduos Thr87 (3,39 Å) e Val220 (3,17 Å).

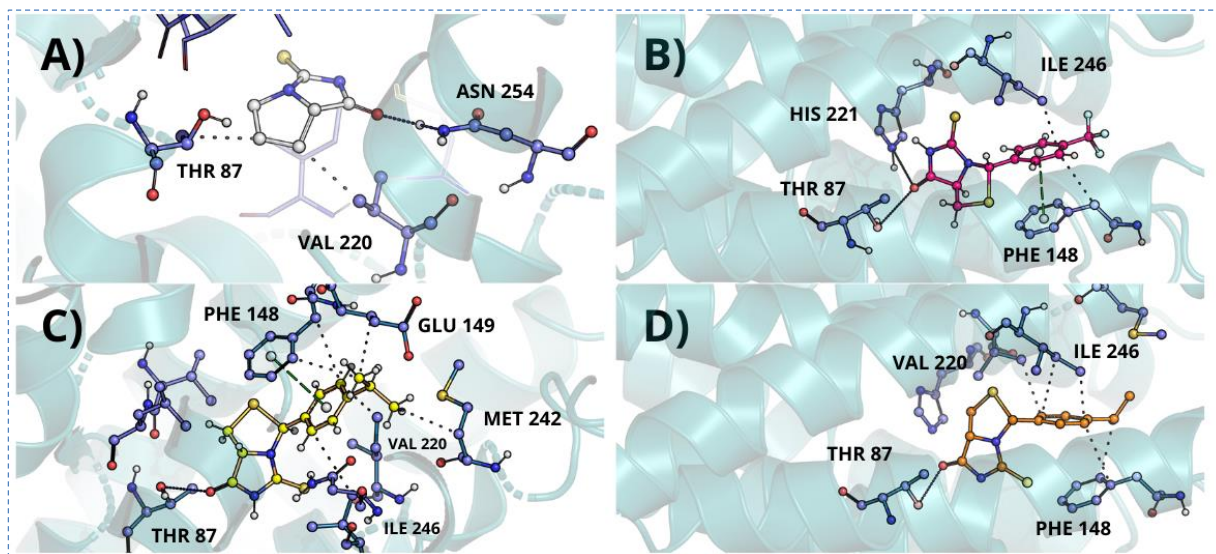
Considerando a formação de diastereoisômeros, foi realizado um estudo comparativo entre os diferentes isômeros do mesmo ligante. As diferenças no arranjo espacial dos grupos envolvidos podem resultar em uma perda de complementaridade, o que pode reduzir a afinidade e a atividade intrínseca do ligante. Observou-se que entre todos os compostos analisados, o isômero apresentou maior afinidade de ligação em comparação com o isômero R.



**Figura 26.** Receptor de adenosina A<sub>2</sub>A junto aos ligantes agrupados.

Em particular, os compostos com cadeias laterais contendo anéis aromáticos mostraram uma alteração significativa na relação estrutura-atividade. Os anéis aromáticos, frequentemente encontrados em muitos fármacos principalmente em sítios que apresentam os aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina e triptofano atuam com o papel de reconhecimento molecular de um ligante pelo seu biorreceptor-alvo. Ambos os compostos por apresentarem esses ligantes tiveram interações eletrostáticas conhecidas como  $\pi$ -stacking. Esse tipo de interação depende da orientação dos anéis aromáticos, o conhecimento prévio dessa propriedade justifica a importância na escolha das estratégias de modificação estrutural dos ligantes (**Figura 27**). Para título de apresentação dos resultados será destacado as principais interações que surgiram nos compostos, **91**, **92** e **94**, porém é possível visualizar todos os ensaios de *docking* dos demais compostos no capítulo de Anexos.

Ao analisar os resultados de *docking* molecular, observamos que os produtos **94** e o produto **91** na conformação S apresentaram as menores energias de ligação, com os valores de -8,969 kcal/mol e -8,804 kcal/mol, respectivamente conforme apresentado na **Figura 27**. Para o **91**, a presença de átomos de flúor introduziu um efeito significativo, visto que, a ligação C-H não ser tipicamente um forte doador de ligação de hidrogênio, contribuiu para a formação de interações de hidrogênio efetivas. As principais interações observadas incluem ligações hidrofóbicas com Phe148 (3,51 Å) e Ile246 (3,02 Å), além de uma ligação de hidrogênio com Thr87 (2,77 Å) e uma ligação de empilhamento  $\pi$  com Phe148 (3,73 Å), apresentando um ângulo de 16,73 °.



**Figura 27.** Interações entre os diferentes ligantes e seus respectivos resíduos de aminoácidos.

**A)** ligante **92** com interações hidrofóbicas com os resíduos THR 87 e VAL 220, ligação de hidrogênio com o resíduo ASN 224. **B)** ligante **91** com interações hidrofóbicas PHE 148 e ILE 246 junto a ligações de hidrogênio com THR 97 E HIS 221 e empilhamento  $\pi$ - $\pi$  com PHE 148. **C)** ligante **94 S/R** com interações hidrofóbicas com PHE 148, GLU 149, VAL 220, MET 242 e ILE 246. Mais ligação de hidrogênio com THR 87. **D)** ligante **94 R/R** com interações hidrofóbicas com os resíduos PHE 148, VAL 220 e ILE 246. Junto a ligação de hidrogênio com THR 87.

Em contraste, o **94**, embora compartilhe interações similares com o **91** (Figura 27 D) e B), respectivamente) apresentou uma afinidade superior devido à sua capacidade de formar interações hidrofóbicas adicionais no sítio de ligação. Apesar dessas interações serem relativamente fracas individualmente (cerca de 1kcal/mol), se tornam significativas ao promover o colapso da estrutura de solvatação da água, facilitando a interação ligante-receptor. No caso do **94**, foram observadas duas interações hidrofóbicas com Ph148 (3,63 Å e 3,65 Å) Glu149 (3,73 Å), Val220 (3,74 Å) e Ile256 (3,07 Å), além de uma ligação de hidrogênio com Thr87 (2,34 Å) e uma interação de empilhamento  $\pi$  adicional com Phe148 (3,78 Å), com um ângulo de 14,38 °.

Esses resultados enfatizam a importância de grupamentos hidrofóbicos e das interações  $\pi$ - $\pi$  na estabilização das interações ligante-receptor, destacando a relevância da funcionalização apropriada para otimizar a afinidade de ligação e, potencialmente, a eficácia farmacológica.



**Tabela 9.** Relação de energia de ligação dos compostos. Nas colunas existe o valor da Pontuação (energia livre), Energia Total, Energia Intermolecular, força de van de Waals e Energia Eletrostática todas em kcal/mol.

Ligantes	Pontuação	T.			
		Energia	I. Energia	vdW	Eletrostática
<b>94_S/R</b>	<b>-8.969</b>	<b>21.529</b>	<b>-20.240</b>	<b>-17.629</b>	<b>-2.611</b>
<b>94_R/R</b>	<b>-8.817</b>	<b>33.517</b>	<b>-11.928</b>	<b>-9.295</b>	<b>-2.633</b>
91_S/R	-8.804	25.724	-18.258	-16.312	-1.946
91_R/R	-8.783	31.803	-10.395	-6.948	-3.447
90_S/R	-8.719	3.790	-18.406	-16.531	-1.875
90_R/R	-8.625	9.878	-13.957	-12.495	-1.462
93_S/R	-8.452	-15.924	-19.789	-19.372	-0.417
93_R/R	-8.420	-14.699	-21.988	-20.963	-1.025
89_R/R	-8.410	3.199	-16.221	-14.696	-1.525
<b>Adenosina</b>	<b>-8.261</b>	<b>13.105</b>	<b>-30.234</b>	<b>-19.693</b>	<b>-10.541</b>
89_S/R	-8.219	5.348	-15.684	-16.528	0.844
92_R	-7.496	-26.765	-17.841	-13.884	-3.957
88_R	-7.186	-29.741	-17.955	-14.229	-3.726

Com base no que foi descrito, o estudo apresentado produziu bons resultados preliminares em termos de desenvolvimento de novos fármacos. Importante mencionar que existe algumas limitações do estudo de docking molecular visto que os modelos computacionais que, embora tenham evoluído, ainda deixam algumas nuances refinadas nas interações moleculares em um ambiente biológico. No entanto, esse resultado produz a perspectiva futura de que existe a possibilidade de otimização de outros grupos funcionais para melhorar ainda mais a afinidade de ligação como grupamentos com aromaticidade e interações hidrofóbicas. Além disso, é possível utilizar os compostos que apresentaram alta afinidade de ligação e aplicar como possíveis candidatos a medicamentos para prosseguir nos estudos *in silico*, *in vitro* e testes pré-clínicos.

### 3.3.1 ADMET<sub>ox</sub>, PERFIL DE ESTUDO *IN SILICO*

Como mencionado anteriormente, as propriedades físico-químicas de determinados grupamentos funcionais desempenham um papel crucial na fase farmacodinâmica da ação dos fármacos, especialmente na etapa de reconhecimento molecular. Essas propriedades têm o potencial de influenciar significativamente o perfil farmacoterapêutico dos compostos. A seguir, apresentamos dados complementares ao estudo *in silico* desenvolvido no presente trabalho, focando nos derivados de tiohidantoínas, especificamente os produtos **89**, **90**, **91**, e **94** para uma análise comparativa de suas características físico-químicas e do perfil proposto de ADMET.

Como apresentado na **Tabela 10**, todos os compostos analisados cumpriram as regras de Lipinski, sem apresentar violações, o que sugere um bom potencial de biodisponibilidade oral. A presença de uma porção ionizável na estrutura da tiohidantoínas é um aspecto importante a ser considerado. O grau de ionização é inversamente proporcional à lipofilicidade, sendo que as espécies carregadas, por serem polares, tendem a estar solvatadas por moléculas de água. Isso favorece a etapa de dissolução do princípio ativo nos fluidos do trato gastrointestinal, significa absorção. Portanto, importante destacar que todos os ligantes exibiram uma alta taxa de absorção gastrointestinal.

Avançando nas análises, observamos que a lipofilicidade apresentara diferença entre os ligantes. Todos os compostos **89**, **90**, **91** e **94** possuem um anel aromático como cadeia lateral, porém, as diferenças nos grupamentos inseridos nesse anel aromático resultaram em variações nos perfis de lipofilicidade. O ligante contendo o grupamento isopropil demonstrou uma lipofilicidade maior em comparação com os outros ligantes. Esse resultado é particularmente relevante, pois um maior coeficiente de partição, indica uma maior afinidade pela fase orgânica, que está relacionada com maior permeabilidade através das biomembranas hidrofóbicas.

A relação entre a absorção gastrointestinal e a capacidade de transpor as membranas celulares é um fator crucial na aplicação de novos medicamentos. Os dados indicam que a modificação da cadeia lateral dos ligantes pode ser uma estratégia eficaz para otimizar essas propriedades e, conseqüentemente, o desempenho terapêutico dos compostos estudados.

Além disso, a farmacodinâmica envolvendo a superfamília de enzimas CYP é crucial para diversas classes terapêuticas, dado que esses complexos enzimáticos, como citocromo P450 (CYP450 ou CYP), desempenham um papel central no metabolismo de muitos fármacos. Em nosso estudo, o composto **90** demonstrou uma alta taxa de metabolização por três diferentes

isoenzimas CYP. Embora essa elevada atividade possa parecer vantajosa ela pode ser problemática pois um metabolismo acelerado por múltiplas CYPs pode levar a interações medicamentosas indesejadas, aumentando os níveis de outros medicamentos no organismo. Essa situação pode afetar a biodisponibilidade do composto, tornando-a imprevisível, prolongando a meia-vida do fármaco além de comprometer o perfil de segurança em casos de interações medicamentosas.

Em contraste, os compostos **94** e **91** apresentaram um perfil diferentes, atuando como possíveis inibidores da CYP2C19. O **94** em particular, sugere ser capaz de interagir com as isoenzimas CYP2C19 e CYP2C29. Essas enzimas são responsáveis pelo metabolismo oxidativo de aproximadamente 12% dos fármacos. A interação do **94** com essas isoenzimas pode ser atribuída às suas características estruturais: a CYP2C9 possui preferência por substratos que contenham grupos doadores de ligações de hidrogênio, enquanto a CYP2C19 tende a interagir com substratos lipofílicos, neutros e de tamanho intermediário. Traçando um paralelo com a literatura, é interessante observar a metabolização da fenitoína, o primeiro fármaco com a hidantoína como estrutura principal, que também sofre processo de hidroxilação pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP2C2. Na fenitoína, a relação de hidroxilação é de 1:1 entre R/S e de 1:40 entre R/S na CYP2C9. Esse fator depende da regiosseletividade do processo de hidroxilação influenciada pelos substituintes ligados ao anel aromático.

Os estudos de toxicidade revelaram perfis preocupantes para alguns dos ligantes investigados. Especificamente, os **89**, **91** e **90** mostraram tanto hepatotoxicidade quanto neurotoxicidade, além de serem capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Essa habilidade de penetrar no sistema nervoso central sugere um risco elevado de efeitos adversos no fígado e no cérebro, limitando o potencial terapêutico desses compostos.

Por outro lado, o **94** apresentou um perfil de toxicidade mais favorável, sem evidências de hepatotoxicidade. Essa característica torna o **94** um candidato promissor do ponto de vista da segurança, embora sua eficácia terapêutica e potencial de neurotoxicidade ainda precisem ser investigados com maior profundidade, especialmente devido a sua atividade na BHE.

Os dados obtidos destacam a importância da otimização estrutural dos ligantes para minimizar os efeitos adversos e melhorar a seletividade e segurança, especialmente em sistemas *in vivo* ou pré-clínicos. A redução da toxicidade e o aumento da eficiência terapêutica são objetivos críticos no desenvolvimento de novos fármacos. Estudos adicionais focados em monitorar biomarcadores em sistemas biológicos e investigar vias alternativas de administração

podem oferecer estratégias para reduzir a exposição direta aos tecidos vulneráveis, como o fígado e o cérebro, e, conseqüentemente, mitigar a toxicidade.

Tabela 10. Perfil farmacocinético ADMETox dos ligantes.

	89	90	91	94
<b>Prop. Físico-Químicas</b>				
MM	250.34	318.34	329.24	292.42
Átomos Pesados	16	20	17	19
Aceptor Lig-H	1	4	1	1
Doador Lig-H	1	1	1	1
<b>Lipofilicidade</b>				
iLOGP	1.85	2.01	2.01	2.40
<b>Solubilidade Água</b>				
Solubilidade Ali (mol/l)	4.74e-04	5.65e-05	9.12e-05	3.19e-05
Classe Ali	Solúvel	Solúvel Moderadamente	Solúvel Moderadamente	Solúvel Moderadamente
<b>Farmacocinéticas</b>				
Absorção GI	Alto	Alto	Alto	Alto
Inibidor CYP1A2	Não	Não	Sim	Não
Inibidor CYP2C19	Não	Sim	Sim	Sim
Inibidor CYP2C9	Não	Não	Sim	Sim
Inibidor CYP2D6	Não	Não	Não	Não
Inibidor CYP3A4	Não	Não	Não	Não
<b>Druglikeness</b>				
Violação Lipinski	0	0	0	0
Violação Ghose	0	0	0	0
<b>Toxicidade</b>				
Hepatotoxicidade	Ativo	Ativo	Ativo	Inativo
Neurotoxicidade	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo
Cardiotoxicidade	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
Immunotoxicidade	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
Cytotoxicidade	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo
Barreira-BHE	Ativo	Ativo	Ativo	Ativo

## 4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento do trabalho apresentado trouxe como resultado a produção de uma nova metodologia de síntese com caráter inédito, uma vez que, foi obtido diferentes produtos contendo o núcleo de tiohidantoínas bicíclicas fundidas a outro heterociclo, no caso a tiazolidina e derivados. Atribuiu-se a vantagem da metodologia devido ao seu enfoque fundamentado nos princípios da química verde, como a redução de passos reações, redução de formação de subprodutos indesejados, economia atômica, uso de reagentes e solventes mais seguros para o meio ambiente. Como demonstrado, foi possível trabalhar o uso do ácido bórico para promover tiohidantoínas bicíclicas, aumentando o escopo dos produtos aplicando como estratégia a variação na estrutura de diferentes materiais de partida advindos da tiazolidinas C-2 substituídas. Podendo conter em sua estrutura diferentes funcionalizações como um anel aromático. Não obstante, obteve-se resultados significativos no uso do trietil ortoformato para promover o consumo de água do meio reacional, facilitando o deslocamento do equilíbrio químico facilitando a obtenção dos produtos desejados.

Além disso, os estudos *in silico*, direcionados a análise das propriedades físico-química das moléculas obtidas, ajudaram na produção de dados a respeito das propriedades farmacocinéticas das tiohidantoínas sintetizadas. De igual modo, o estudo utilizando a ferramenta de docking molecular produziu uma compreensão de como os compostos interagem no receptor da adenosina A<sub>2A</sub> uma vez que esse bioreceptor é de suma importância fisiológica pois atua em diferentes sistemas de sinalização. Em um dos resultados foi possível observar que os compostos que apresentavam interações  $\pi$ -stacking aqueles principalmente contendo o anel aromático fenil junto a ligações hidrofóbicas, também se notou que existia diferença de afinidade quando comparados os diastereoisômeros.

Em suma, o trabalho não apenas descreve o potencial das tiohidantoínas como demonstra que é possível avançar na química medicinal utilizando metodologias mais sustentáveis. Bem como, se abriu a possibilidade de estudar o mecanismo reacional e aplicação de posteriores estudos com maior complexidade como no *in vitro* e *in vivo*.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 5.1.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes comerciais não foram purificados, exceto quando mencionados.

#### 5.1.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Varian VNMRS 400, Varian Inova 500 ou Bruker Avance 400, operando em frequências de 400 e 100 MHz ou 500 e 125 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS),  $\delta = 0,00$  ppm utilizado como padrão interno para os espectros de  $^1\text{H}$ , e o sinal central do hepteto do dimetilsulfoxido (DMSO- $d_6$ ) para RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta = 39,52$  ppm) para espectros de  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, m = multiplete e sl= simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5mm.

#### 5.1.3 CROMATOGRAFIA EM COLUNA

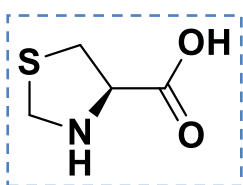
A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna utilizando-se sílica gel 60 (230-400 *Mesh*). Os eluentes empregados foram hexano/acetato de etila e as proporções estão descritas nas respectivas preparações.

### 5.1.4 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

O acompanhamento foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), obtidas de fontes comerciais em cromatofolhas com sílica gel 60 F254 suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualizações dos compostos foi feita em lâmpada UV, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

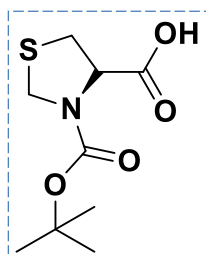
## 5.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DAS TIAZOLIDINAS

### 5.2.1 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO



Utilizando um balão monotubular de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se cloridrato de *L*-cisteína (8,75 g, 50 mmol) e água destilada (25 mL), após o aminoácido estar completamente solubilizado, adicionou-se solução aquosa de formaldeído 37% (7 mL). O sistema foi mantido sob agitação por 24h à temperatura ambiente. Transcorrido essas horas, adicionou-se etanol gelado (20 mL), na sequência foi adicionado piridina (0,5 mL) gota a gota lentamente. O precipitado que surgiu no meio reacional foi filtrado e lavado com etanol gelado. Obteve-se um sólido branco, sem posterior purificação.

### 5.2.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO

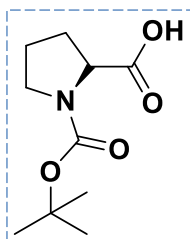


Utilizando um balão monotubular de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se o ácido tiazolidínico (11,65 g, 8,75 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) e água destilada (25 mL). A mistura foi submetida a 0 °C e uma solução de (Boc)<sub>2</sub>O (1,90 g, 8,75 mmol) A reação foi mantida sob agitação por 12h à temperatura ambiente. Transcorrido esse tempo, o sistema reacional foi concentrado a vácuo e então a solução é acidificada com 1 M de KHSO<sub>4</sub> entre pH= 2-3. Lavou-se a solução com AcOEt (4x 40 mL), as fases orgânicas são combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas. Obteve-se um sólido branco.



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47 (d, *J*= 15,2 9H); 3,25-3,37 (m, 2H); 4,47 (dd, *J*= 34,1; 8,4 Hz, 1H); 4,61 (dd, *J*= 31,9; 8,4 Hz, 1H); 4,80 (d, *J*= 73,0; 1H); 8,98 (sl, 1H)

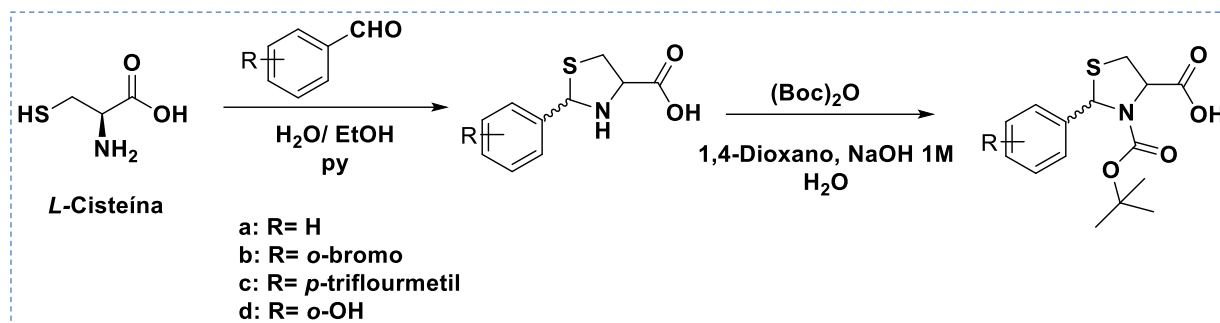
### 5.2.2 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO



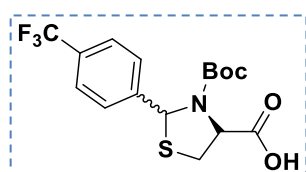
*L*-Prolina (7,54 g, 65,5 mmol) foi dissolvida em uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (85 mL). A mistura foi submetida a 0 °C e uma solução de (Boc)<sub>2</sub>O (15,70 g, 72 mmol) em THF (35 mL) foi adicionada gota-a-gota. A reação após atingir temperatura ambiente, ficou sob agitação por 17 h. O THF foi removido sob vácuo e a solução aquosa restante foi acidificada a pH 2 utilizando solução aquosa 3M de HCl. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3x) e as fases orgânicas foram então combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 80% de rendimento, e foi utilizado sem posterior purificação.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (d, *J*= 23,9 Hz, 9H); 2,31-1,86 (m, 4H); 3,59-3,36 (m, 2H); 4,25 (dd, *J*= 8,4; 4,3 Hz, 1H); 4,36 (dd, *J*= 8,30; 2,7 Hz, 1H)

## 5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS TIAZOLIDINAS

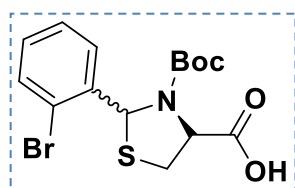


Utilizando um balão monotubular de fundo redondo foi adicionada uma solução de *L*-cisteína (1,815 g, 15 mmol) e o aldeído apropriado (15 mmol) em etanol (25 mL). A solução foi mantida sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Após esse tempo, foi adicionado piridina (0,5 mL) gota a gota lentamente. O precipitado que surgiu no meio reacional foi filtrado e lavado com etanol gelado. Após seco, parte da tiazolidina substituída (12 mmol) foi separada e adicionou-se solução de 1M NaOH (15 mL) em 1,4-dioxano (25 mL) foi agitada por 2h à 0°C. Após esse tempo, (Boc)<sub>2</sub>O (15 mmol) foi adicionado e deixou a solução sob agitação por mais 1h em banho de gelo e depois à temperatura ambiente por mais 5h. A solução foi concentrada a vácuo e foi ajustado o pH a valores levemente ácido. A reação foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL), lavado junto a solução saturada de NaCl, e as fases orgânicas são combinadas e secas com sulfato de magnésio anidro. Após filtração foi evaporado o solvente, porém um óleo viscoso foi obtido, nesse caso foi realizado o procedimento de recristalização em hexano/DCM e então um sólido amarelo foi seco em bomba de alto vácuo.



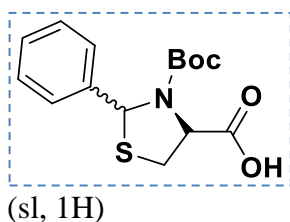
Produto passou por processo de recristalização utilizando hexano e gotas de DCM.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (d, *J*= 85,7 Hz, 9 H), 2,09 (sl, 2H) 4,90 (d, *J*= 80,0 Hz, 1H), 6,11 (d, *J*= 90,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H); 7,71 (d, *J*= 7,8, 1H) 9,91 (sl, 1H)



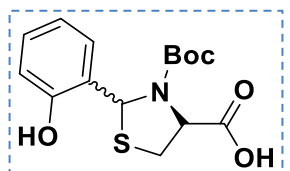
Produto passou por processo de recristalização utilizando hexano e gotas de DCM.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (d, *J*= 84,0 Hz, 9H), 4,90 (t, *J*= 6,1 Hz, 1H) 6,29 (s, 1H), 7,55-7,13 (m, 4H), 8,00 (sl, 1H)



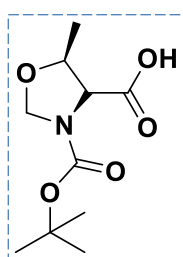
Produto foi usado sem posterior purificação.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (s, 9H), 3,34 (dd, *J*= 11,7; 6,6 Hz, 2H); 3,46 (sl, 1H), 5,43 (d, *J*= 6,8, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,49



Não foi possível isolar o produto. Óleo com aspecto denso de cor amarelo. Foi feita tentativa de recrystalizar em EtOH/H<sub>2</sub>O.

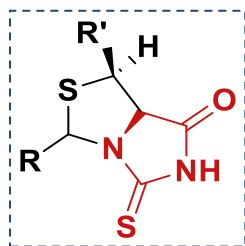
### 5.2.5 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO ÁCIDO (4*S*,5*S*)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)-5-METILOXAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO



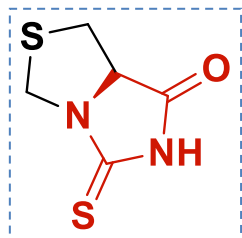
Utilizando um balão monotubular de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se *L*-treonina (11,91 g, 100 mmol) junto a solução aquosa 2M de NaOH (50 mL), após o aminoácido estar completamente solubilizado, adicionou-se solução aquosa de formaldeído 37% (14 mL), o sistema reacional foi mantido sob agitação por 16h à 0°C. Após esse tempo, foi adicionado uma solução de cloridrato de hidroxilamina (0,67 g, 10 mmol) e hidróxido de sódio (0,4g, 10 mmol) em água (8 mL) e acetona (60 mL), também à 0 °C. O sistema é retirado da refrigeração e mantido a temperatura ambiente, logo é adicionado (Boc)<sub>2</sub>O (24,0 g, 110 mmol). Em sequência, a mistura reacional ficou sob agitação por mais 3h e então adicionou-se água destilada (20 mL). A solução é lavada com éter etílico (4x50 mL). A fase aquosa foi acidificada com solução de ácido cítrico 20% entre pH=2-3. Após atingir tal acidez, lavou-se novamente a fase aquosa com AcOEt (3x50 mL). As fases orgânicas são combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas. Obteve-se um sólido de tons amarelado sem posterior purificação.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48 (d, *J*= 6,1 Hz, 9H); 3,93 (d, *J*= 20,8 Hz, 1H); 4,27 (sl, 1H); 4,80 (d, *J*= 27,3 Hz, 1H); 5,14 (d, *J*= 29,8 Hz, 1H) 5,18-3,91 (m, 3H), 8,28 (sl, 1H)

## 5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS 2-TIOHIDANTOIDINAS



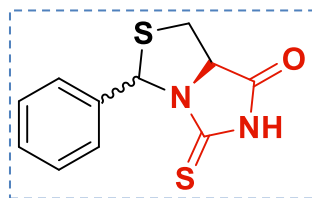
Utilizando um tubo Schlenk, 50 mL, o sistema foi flambado sob atmosfera inerte com fluxo constante de argônio. Adicionou-se na sequência o material de partida derivado da tiazolidina (1mmol) junto a  $B(OH)_3$  (2 mmol) e por último MeCN (8 mL). O sistema é então vedado e deixado sob agitação à uma temperatura de aquecimento de 85 °C durante o tempo de 1h. Transcorrido esse tempo, o KNCS (1,2 mmol) foi adicionado e novamente o sistema é selado e novamente deixado sob agitação por mais 2h, a temperatura de 105 °C. Importante o KNCS ser deixado na bomba de alto vácuo para tirar qualquer traço de umidade. Transcorrido o tempo de 2h, adicionou-se TEOF (180  $\mu$ L), ainda sob fluxo constante de argônio, e selou-se o sistema novamente. A reação foi mantida sob agitação por mais 24h à 105 °C. Transcorrido esse tempo, a MeCN é evaporada e a reação passa por um processo de purificação em cromatografia em coluna, iniciando o gradiente de força cromatográfica com uma corrida de 200 mL (2x 100 mL) de hexano, depois mais 200 mL de 5% Hx/AcOEt para no fim correr 300 mL (3x 100 mL) de 10% Hx/AcOEt.



Produto obtido com 89% de rendimento.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,12-3,07 (dd,  $J= 10,8; 8,0$  Hz, 1H); 3,32-3,28 (dd,  $J= 10,8; 8,2$  Hz, 1H); 4,39 (d,  $J= 9,6$  Hz, 1H); 4,73 (t,  $J= 8,1$  Hz, 1H); 5,08 (dd,  $J= 9,5; 0,4$  Hz, 1H); 12,10 (sl, 1H).

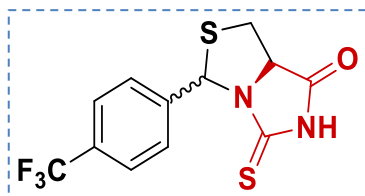
$^{13}C$ -RMN:  $\delta$  31,5; 49,1; 67,2; 173,7; 185,9.



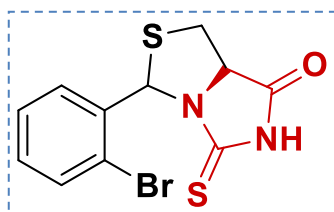
Produto obtido com 33% de rendimento. Coluna cromatográfica realizado com eluente de 10% Hexano/AcOEt de forma contínua sem pressão. Aspecto oleoso. Sem tentativa de recristalização.

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  3,22-3,39 (m, 2H), 5,10 (dd,  $J= 9,5; 7,2$  Hz, 1H); 6,45 (s, 1H) 7,46-7,27 (m, 5H); 12,15 (sl, 1H)

$^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO):  $\delta$  31,0; 64,8; 68,4; 126,3; 128,0; 140,03; 218,5; 172,6; 184,3.

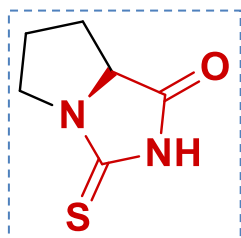


Não foi possível isolar o produto e calcular seu rendimento, porém ao analisar a amostra por CG-MS, foi localizado o pico do produto com proporção de 23%.

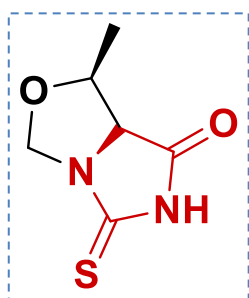


Produto apresentou pico expressivo de água, dificultando a integral na região entre 3,38-3,29 ppm.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  5,23-5,19 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,75-7,62 (m, 5H), 12,25 (sl, 1H)



Método de purificação por cromatografia em coluna cromatográfica por sílica gel não foi eficiente. Massa do produto detectada no CG-MS.



Produto passou por processo de coluna cromatográfica em sílica gel com fase móvel de 10% Hx/AcOEt, sem pressão.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  4,21 (d,  $J= 7,7$ , 1H); 4,60 (dd,  $J= 9,3$ ; 7,2 1H); 4,88 (d,  $J= 4,9$ , 1H); 5,17 (d,  $J= 4,9$ ; 1H); 5,43 (d,  $J= 6,0$ ; 1H); 12,29 (sl, 1H).

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- (1) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C. A Evolução Da Química Orgânica Sintética: Quo Vadis? *Cienc. Cult.* **2011**, *63* (1), 33–36. <https://doi.org/10.21800/S0009-67252011000100013>.
- (2) Newman, D. Screening and Identification of Novel Biologically Active Natural Compounds. *F1000Research* **2017**, *6* (0), 1–13. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11221.1>.
- (3) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
- (4) Yao, H.; Liu, J.; Xu, S.; Zhu, Z.; Xu, J. The Structural Modification of Natural Products for Novel Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12* (2), 121–140. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1272757>.
- (5) Wang, S.; Dong, G.; Sheng, C. Structural Simplification of Natural Products. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (6), 4180–4220. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00504>.
- (6) Struble, T. J.; Alvarez, J. C.; Brown, S. P.; Chytil, M.; Cisar, J.; Desjarlais, R. L.; Engkvist, O.; Frank, S. A.; Greve, D. R.; Griffin, D. J.; Hou, X.; Johannes, J. W.; Kreatsoulas, C.; Lahue, B.; Mathea, M.; Mogk, G.; Nicolaou, C. A.; Palmer, A. D.; Price, D. J.; Robinson, R. I.; Salentin, S.; Xing, L.; Jaakkola, T.; Green, W. H.; Barzilay, R.; Coley, C. W.; Jensen, K. F. Current and Future Roles of Artificial Intelligence in Medicinal Chemistry Synthesis. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (16), 8667–8682. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02120>.
- (7) Qadir, T.; Amin, A.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. *A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds*; 2022; Vol. 16. <https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2202280>.
- (8) Tsantrizos, Y. S. *Synthetic Challenges in the Assembly of Macrocyclic HCV NS3/NS4A Protease Inhibitors: The Case of BILN 2061 and Its Analogs*; 2015. [https://doi.org/10.1007/7081\\_2015\\_184](https://doi.org/10.1007/7081_2015_184).
- (9) Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. Recent Advances in the Synthesis of Hydantoin: The State of the Art of a Valuable Scaffold. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (23), 13757–13809. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00067>.

- (10) Meyers, M. J.; Anderson, E. J.; McNitt, S. A.; Krenning, T. M.; Singh, M.; Xu, J.; Zeng, W.; Qin, L.; Xu, W.; Zhao, S.; Qin, L.; Eickhoff, C. S.; Oliva, J.; Campbell, M. A.; Arnett, S. D.; Prinsen, M. J.; Griggs, D. W.; Ruminski, P. G.; Goldberg, D. E.; Ding, K.; Liu, X.; Tu, Z.; Tortorella, M. D.; Sverdrup, F. M.; Chen, X. Evaluation of Spiropiperidine Hydantoins as a Novel Class of Antimalarial Agents. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, *23* (16), 5144–5150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.050>.
- (11) Naufal, M.; Hermawati, E.; Syah, Y. M.; Hidayat, A. T.; Hidayat, I. W.; Al-Anshori, J. Structure-Activity Relationship Study and Design Strategies of Hydantoin, Thiazolidinedione, and Rhodanine-Based Kinase Inhibitors: A Two-Decade Review. *ACS Omega* **2024**, *9* (4), 4186–4209. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04749>.
- (12) Bag, S.; Liu, J.; Patil, S.; Bonowski, J.; Koska, S.; Schölermann, B.; Zhang, R.; Wang, L.; Pahl, A.; Sievers, S.; Brieger, L.; Strohmam, C.; Ziegler, S.; Grigalunas, M.; Waldmann, H. A Divergent Intermediate Strategy Yields Biologically Diverse Pseudo-Natural Products. *Nat. Chem.* **2024**. <https://doi.org/10.1038/s41557-024-01458-4>.
- (13) Wenlock, M. C.; Austin, R. P.; Barton, P.; Davis, A. M.; Leeson, P. D. A Comparison of Physiochemical Property Profiles of Development and Marketed Oral Drugs. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (7), 1250–1256. <https://doi.org/10.1021/jm021053p>.
- (14) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (March), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- (15) Ganesh, K. N.; Zhang, D.; Miller, S. J.; Rossen, K.; Chirik, P. J.; Kozlowski, M. C.; Zimmerman, J. B.; Brooks, B. W.; Savage, P. E.; Allen, D. T.; Voutchkova-Kostal, A. M. Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future. *Environ. Sci. Technol.* **2021**. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03762>.
- (16) Wang, Z. *Amino Acids: Insights and Roles in Heterocyclic Chemistry*, first.; Wang, Z., Ed.; Taylor & Francis, 2023. <https://doi.org/10.1201/9781003329831>.
- (17) Cho, S. H.; Kim, S. H.; Shin, D. Recent Applications of Hydantoin and Thiohydantoin in Medicinal Chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517–545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.066>.
- (18) Ware, E. Chemistry Hydantoins. *Chem. Rev.* **1950**, *v.46* (25), 403–470.
- (19) López-López, L. I.; de Loera, D.; Rivera-Avalos, E.; Sáenz-Galindo, A. Green Synthesis

- of Hydantoins and Derivatives. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2020**, *17* (2), 176–184. <https://doi.org/10.2174/1570193X16666181206100225>.
- (20) Ooms, F.; Wouters, J.; Oscari, O.; Happaerts, T.; Bouchard, G.; Carrupt, P. A.; Testa, B.; Lambert, D. M. Exploration of the Pharmacophore of 3-Alkyl-5-Arylimidazolidinediones as New CB1 Cannabinoid Receptor Ligands and Potential Antagonists: Synthesis, Lipophilicity, Affinity, and Molecular Modeling. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (9), 1748–1756. <https://doi.org/10.1021/jm010896y>.
- (21) Cachet, N.; Genta-Jouve, G.; Regalado, E. L.; Mokrini, R.; Amade, P.; Culioli, G.; Thomas, O. P. Parazoanthines A-E, Hydantoin Alkaloids from the Mediterranean Sea Anemone *Parazoanthus Axinellae*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72* (9), 1612–1615. <https://doi.org/10.1021/np900437y>.
- (22) Youssef, D. T. A.; Shaala, L. A.; Alshali, K. Z. Bioactive Hydantoin Alkaloids from the Red Sea Marine Sponge *Hemimycale Arabica*. *Mar. Drugs* **2015**, *13* (11), 6609–6619. <https://doi.org/10.3390/md13116609>.
- (23) Sáenz-galindo, E. D. J. R.-ávalos A. Hidantoína y Derivados Como Estructuras de Importancia En La Química Medicinal: Avances Recientes. *Afinidad* **2018**, *75* (584), 279–289.
- (24) Uwae, A. K.; Anai, K. H.; Unimoto, K. K. X-Ray Structure Analysis Online A New Polymorph of 2-Thiohydantoin. *Anal. Chem.* **2009**, *25* (I), 91–92.
- (25) Yang, S. J.; Lee, J. M.; Lee, G. H.; Kim, N. Y.; Kim, Y. S.; Gong, Y. D. Microwave Assisted Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole/Thiohydantoin Hybrid Derivatives via Dehydrative Cyclization of Semicarbazide. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35* (12), 3609–3617. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.12.3609>.
- (26) A. F. A. Shalaby, M. A. Abdel Aziz, and M. A. A. A. Reactions with 5-Arylazo- and 5-Arylidene-4-Thiohydantoin Derivatives. **1979**, *52* (4), 353–360.
- (27) Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. Thiohydantoins: Selective N- and S-Functionalization for Liebeskind-Srogl Reaction Study. *Synthesis (Stuttg.)* **2011**, No. 22, 3649–3660. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260259>.
- (28) Kalník, M.; Gabko, P.; Bella, M.; Kooš, M. The Bucherer–Bergs Multicomponent Synthesis of Hydantoins—Excellence in Simplicity. *Molecules* **2021**, *26* (13), 1–33. <https://doi.org/10.3390/molecules26134024>.



- (29) J. Kuzsmann, M. Márton-Meresz, G. J. Application of the Bucherer Reaction to Carbohydrate Derivatives. *Carbohydr. Reseach* **1988**, *175* (Elsevier Science Publishers B.V, Amsterdam), 249–264.
- (30) Mičová, J.; Steiner, B.; Kooš, M.; Langer, V.; Gyepesová, D. Synthesis of 4-Carbamoyl-2-Oxazolidinones C-4-Linked with a Saccharide Moiety via Bucherer-Bergs Reaction of Hexofuranos-5-Uloses. *Synlett* **2002**, *10* (10), 1715–1717. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34222>.
- (31) Reitz, A. B.; Baxter, E. W.; Bennett, D. J.; Codd, E. E.; Jordan, A. D.; Malloy, E. A.; Maryanoff, B. E.; McDonnell, M. E.; Ortegón, M. E.; Renzi, M. J.; Scott, M. K.; Shank, R. P.; Sherrill, R. G.; Vaught, J. L.; Wustrow, D. J. N-Aryl-N'-Benzylpiperazines as Potential Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4211–4222.
- (32) Edmunds, J. J.; Klutchko, S.; Hamby, J. M.; Bunker, A. M.; Connolly, C. J. C.; Winters, R. T.; Iii, J. Q.; Sircar, I.; Hodges, J. C.; Panek, R. L.; Keiser, J. A.; Doherty, A. M. Derivatives of 5-[[1-(4,-Carboxybenzyl)Imidazolyl]Methylidene]Hydantoin as Orally Active Angiotensin II Receptor Antagonists<sup>1</sup>2. *J. Med. Chem* **1995**, *38*, 3759–3771.
- (33) Declas, N.; Le Vaillant, F.; Waser, J. Revisiting the Urech Synthesis of Hydantoin: Direct Access to Enantiopure 1,5-Substituted Hydantoin Using Cyanobenziodoxolone. *Org. Lett.* **2019**, *21* (2), 524–528. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03843>.
- (34) Smith, R. J.; Bratovanov, S.; Bienz, S. Synthesis of Silicon-Containing  $\alpha$ -Amino Acids and Hydantoin. *Tetrahedron* **1997**, *53* (40), 13695–13702. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00887-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00887-9).
- (35) Postel, D.; Nguyen Van Nhien, A.; Villa, P.; Ronco, G. Novel Spirohydantoin of D-Allose and D-Ribose Derived from Glyco- $\alpha$ -Aminonitriles. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (8), 1499–1502. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02294-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02294-2).
- (36) Sarges, R.; Howard, H. R.; Kelbaugh, P. R. Synthesis of Optically Active Spirohydantoin by Asymmetric Induction. Hydantoin Formation from Amino Nitriles and Chlorosulfonyl Isocyanate. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (21), 4081–4085. <https://doi.org/10.1021/jo00142a016>.
- (37) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. General and Practical Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines: Significant Improvement through Catalyst Tuning by Protic Additives. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (15), 3147–3151. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.082>.

- (38) Muccioli, G. G.; Poupaert, J. H.; Wouters, J.; Norberg, B.; Poppitz, W.; Scriba, G. K. E.; Lambert, D. M. A Rapid and Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins. *Tetrahedron* **2003**, *59* (8), 1301–1307. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00033-4).
- (39) Baccolini, G.; Boga, C.; Delpivo, C.; Micheletti, G. Facile Synthesis of Hydantoins and Thiohydantoins in Aqueous Solution. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (14), 1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.002>.
- (40) Muccioli, G. G.; Wouters, J.; Charlier, C.; Scriba, G. K. E.; Pizza, T.; Di Pace, P.; De Martino, P.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M. Synthesis and Activity of 1,3,5-Triphenylimidazolidine-2,4-Diones and 1,3,5-Triphenyl-2-Thioxoimidazolidin-4-Ones: Characterization of New CB 1 Cannabinoid Receptor Inverse Agonists/Antagonists. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 872–882. <https://doi.org/10.1021/jm050484f>.
- (41) Muccioli, G. G.; Fazio, N.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Cannata, F.; Poupaert, J. H.; Wouters, J.; Lambert, D. M. Substituted 2-Thioxoimidazolidin-4-Ones and Imidazolidine-2,4-Diones as Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors Templates. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (1), 417–425. <https://doi.org/10.1021/jm050977k>.
- (42) Colacino, E.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Parrot, I. Microwave-Assisted Solid-Phase Synthesis of Hydantoin Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (30), 5317–5320. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.05.084>.
- (43) Fischer, L.; Semetey, V.; Lozano, J. M.; Schaffner, A. P.; Briand, J. P.; Didierjean, C.; Guichard, G. Succinimidyl Carbamate Derivatives from N-Protected  $\alpha$ -Amino Acids and Dipeptides-Synthesis of Ureidopeptides and Oligourea/Peptide Hybrids. *European J. Org. Chem.* **2007**, No. 15, 2511–2525. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200601010>.
- (44) Brouillette, Y.; Lisowski, V.; Guillon, J.; Massip, S.; Martinez, J. Efficient One-Pot Microwave-Assisted Synthesis of 3-(Thien-3-Yl)Imidazolidine-2,4-Dione Analogs. *Tetrahedron* **2007**, *63* (32), 7538–7544. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.05.057>.
- (45) Ambrozak, A.; Gütschow, M. Transformation of a Spirobarbituric Acid via Aminobarbituric Acid-Hydantoin Rearrangement. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43* (3), 807–811. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430346>.
- (46) Šmit, B. M.; Pavlović, R. Z. Three-Step Synthetic Pathway to Fused Bicyclic Hydantoins Involving a Selenocyclization Step. *Tetrahedron* **2015**, *71* (7), 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.088>.

- (47) DeSimone, R.; Currie, K.; Mitchell, S.; Darrow, J.; Pippin, D. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2012**, *7* (5), 473–493. <https://doi.org/10.2174/1386207043328544>.
- (48) Schnur, D. M.; Hermsmeier, M. A.; Tebben, A. J. Are Target-Family-Privileged Substructures Truly Privileged? *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (6), 2000–2009. <https://doi.org/10.1021/jm0502900>.
- (49) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235–2246. <https://doi.org/10.1021/jm00120a002>.
- (50) Patchett, A. A.; Nargund, R. P. Chapter 26. Privileged Structures — An Update BT - Annual Reports in Medicinal Chemistry. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289–298.
- (51) de Sa Alves, F.; Barreiro, E.; Manssour Fraga, C. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a Privileged Structure; *Mini-Reviews Med. Chem.* **2009**, *9* (7), 782–793. <https://doi.org/10.2174/138955709788452649>.
- (52) Keppel Hesselink, J. M. Phenytoin: A Step by Step Insight into Its Multiple Mechanisms of Action—80 Years of Mechanistic Studies in Neuropharmacology. *J. Neurol.* **2017**, *264* (9), 2043–2047. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8465-4>.
- (53) Hall, E. A.; Wheless, J. W.; Phelps, S. J. Status Epilepticus: The Slow and Agonizing Death of Phenytoin. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2020**, *25* (1), 4–6. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.1.4>.
- (54) Laine, K.; Tybring, G.; Bertilsson, L. No Sex-Related Differences but Significant Inhibition by Oral Contraceptives of CYP2C19 Activity as Measured by the Probe Drugs Mephenytoin and Omeprazole in Healthy Swedish White Subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, *68* (2), 151–159. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.108949>.
- (55) Sanchez, G. V.; Babiker, A.; Master, R. N.; Luu, T.; Mathur, A.; Bordon, J. Antibiotic Resistance among Urinary Isolates from Female Outpatients in the United States in 2003 and 2012. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60* (5), 2680–2683. <https://doi.org/10.1128/AAC.02897-15>.

- (56) Fransen, F.; Melchers, M. J. B.; Meletiadis, J.; Mouton, J. W. Pharmacodynamics and Differential Activity of Nitrofurantoin against ESBL-Positive Pathogens Involved in Urinary Tract Infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71* (10), 2883–2889. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw212>.
- (57) Munoz-Davila, M. J. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. *Antibiotics* **2014**, *3* (1), 39–48. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3010039>.
- (58) Villers, A.; Grosclaude, P. Épidémiologie Du Cancer de La Prostate. Article de Revue. *Med. Nucl.* **2019**, *32* (1), 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2007.11.003>.
- (59) Zong, Y.; Goldstein, A. S. Adaptation or Selection - Mechanisms of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Nat. Rev. Urol.* **2013**, *10* (2), 90–98. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.237>.
- (60) Wang, Y.; Chen, J.; Wu, Z.; Ding, W.; Gao, S.; Gao, Y.; Xu, C. Mechanisms of Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer and Therapeutic Strategies to Overcome It. *Br. J. Pharmacol.* **2021**, *178* (2), 239–261. <https://doi.org/10.1111/bph.15300>.
- (61) Azizmohammadi, M.; Khoobi, M.; Ramazani, A.; Emami, S.; Zarrin, A.; Firuzi, O.; Miri, R.; Shafiee, A. 2H-Chromene Derivatives Bearing Thiazolidine-2,4-Dione, Rhodanine or Hydantoin Moieties as Potential Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.044>.
- (62) Liu, J.; Zhang, K.; Mai, X.; Wei, J.; Liao, Y.; Zhong, Y.; Liu, Y.; Feng, L.; Liu, C. Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Study of 3- Benzyloxyhydantoin Derivatives. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2016**, *12* (1), 37–47. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150708111631>.
- (63) Guo, C.; Hu, M.; Deorazio, R. J.; Usyatinsky, A.; Fitzpatrick, K.; Zhang, Z.; Maeng, J. H.; Kitchen, D. B.; Tom, S.; Luche, M.; Khmelnsky, Y.; Mhyre, A. J.; Guzzo, P. R.; Liu, S. The Design and Synthesis of Novel SGLT2 Inhibitors: C-Glycosides with Benzyltriazolopyridinone and Phenylhydantoin as the Aglycone Moieties. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22* (13), 3414–3422. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.04.036>.
- (64) Zheng, Y.; Zhou, J.; Cooper, S. M.; Opoku-Temeng, C.; De Brito, A. M.; Sintim, H. O. Structure–Activity Relationship Studies of c-Di-AMP Synthase Inhibitor, Bromophenol-Thiohydantoin. *Tetrahedron* **2016**, *72* (25), 3554–3558.

- <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.073>.
- (65) Todorovic, M.; Perrin, D. M. Recent Developments in Catalytic Amide Bond Formation. *Pept. Sci.* **2020**, *112* (6). <https://doi.org/10.1002/pep2.24210>.
- (66) Hayley Charville; David Jackson; George Hodges; Andrew Whiting. The Thermal and Boron -Catalysed Direct Amide Formation Reactions: Mechanistically Understudied yet Important Processes. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (11), 1813–1823. <https://doi.org/10.1039/B923093A>.
- (67) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking Amide Bond Synthesis. *Nature* **2011**, *480* (7378), 471–479. <https://doi.org/10.1038/nature10702>.
- (68) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. Our Continuous Discovered. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437–3440.
- (69) D. Milstein, J. K. S. A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis from Acid Chlorides and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, No. 1, 3636–3638.
- (70) Buchwald, S. L.; Guram, A. S. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in Situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (10), 7901–7902.
- (71) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Of Tin. **1994**, No. 14, 5969–5970.
- (72) Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. Mechanistic Insights into Boron-Catalysed Direct Amidation Reactions. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (4), 1058–1072. <https://doi.org/10.1039/c7sc03595k>.
- (73) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A Green Chemistry Perspective on Catalytic Amide Bond Formation. *Nat. Catal.* **2019**, *2* (1), 10–17. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0211-5>.
- (74) Kazuaki Ishihara; Suguru Ohara, and; Yamamoto\*, H. 3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (13), 4196–4197. <https://doi.org/10.1021/JO9606564>.
- (75) Sheehan, J. C.; Hess, G. P. \_ Received. *J. Am. Chem. Soc* **1955**, *77* (11), 1067.
- (76) Ramachandran, P. V.; Hamann, H. J. Ammonia-Borane as a Catalyst for the Direct Amidation of Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 2938–2942. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00591>.


- (77) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. Arylboronic Acid-Catalyzed Direct Condensation of Carboxylic Acids with Ureas. *Synlett* **2004**, No. 8, 1355–1358. <https://doi.org/10.1055/s-2004-825615>.
- (78) Tang, P. Boric Acid Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-Phenylbutyramide. *Org. Synth.* **2005**, 81 (September), 262. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.081.0262>.
- (79) Tang, W. B.; Cao, K. Sen; Meng, S. S.; Zheng, W. H. Boronic Acid Catalysis for Aza-Piancatelli Rearrangement. *Synth.* **2017**, 49 (16), 3670–3675. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589040>.
- (80) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47 (15), 2876–2879. <https://doi.org/10.1002/anie.200705468>.
- (81) Tsuji, H.; Yamamoto, H. Synthesis of Dipeptides by Boronic Acid Catalysis. *Synlett* **2018**, 29 (3), 318–321. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589130>.
- (82) Sabatini, M. T.; Karaluka, V.; Lanigan, R. M.; Boulton, L. T.; Badland, M.; Sheppard, T. D. Protecting-Group-Free Amidation of Amino Acids Using Lewis Acid Catalysts. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, 24 (27), 7033–7043. <https://doi.org/10.1002/chem.201800372>.
- (83) Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y. Catalytic Dehydrative Peptide Synthesis with Gem-Diboronic Acids. *ACS Catal.* **2020**, 10 (1), 683–688. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03894>.
- (84) Shimada, N.; Hirata, M.; Koshizuka, M.; Ohse, N.; Kaito, R.; Makino, K. Diboronic Acid Anhydrides as Effective Catalysts for the Hydroxy-Directed Dehydrative Amidation of Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2019**, 21 (11), 4303–4308. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01484>.
- (85) BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; SANT'ANNA, C. M. R.; LIMA, L. *Química Medicinal: As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos*; 2015; Vol. 3.
- (86) Ganellin, R. 1980 AWARD IN MEDICINAL CHEMISTRY Medicinal Chemistry and Dynamic Structure-Activity Analysis in the Discovery of Drugs Acting at Histamine H2 Receptors. *J. Med. Chem.* **1981**, 24 (August). <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jm00140a001>.

- (87) Lin, A.; Giuliano, C. J.; Palladino, A.; John, K. M.; Abramowicz, C.; Yuan, M. Lou; Sausville, E. L.; Lukow, D. A.; Liu, L.; Chait, A. R.; Galluzzo, Z. C.; Tucker, C.; Sheltzer, J. M. Off-Target Toxicity Is a Common Mechanism of Action of Cancer Drugs Undergoing Clinical Trials. *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11* (509), 1–18. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw8412>.
- (88) Hinkson, I. V.; Madej, B.; Stahlberg, E. A. Accelerating Therapeutics for Opportunities in Medicine: A Paradigm Shift in Drug Discovery. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11* (June), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00770>.
- (89) U. Fuhrmann, S. J. U. N. *New Approaches to Drug Discovery*; 2016; Vol. 232. <https://doi.org/DOI 10.1007/978-3-319-28914-4>.
- (90) Wang, J.; Skolnik, S. Recent Advances in Physicochemical and ADMET Profiling in Drug Discovery. *Chem. Biodivers.* **2009**, *6* (11), 1887–1899. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900117>.
- (91) DEB, P. K. In Silico Binding Mode Analysis (Molecular Docking Studies) and Absorption, Distribution Trials, Metabolism and Excretion Prediction of Some Novel Inhibitors of Aurora Kinase A in Clinical. *Asian J. Chem.* **2014**, *26* (18), 6221–6226. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.17175>.
- (92) Gleeson, M. P.; Modi, S.; Bender, A.; L. Marchese Robinson, R.; Kirchmair, J.; Promkatkaew, M.; Hannongbua, S.; C. Glen, R. The Challenges Involved in Modeling Toxicity Data In Silico: A Review. *Curr. Drug Metab.* **2012**, *18* (9), 1266–1291. <https://doi.org/10.2174/138920012799362819>.
- (93) Liu, R.; Sun, H.; So, S. S. Development of Quantitative Structure - Property Relationship Models for Early ADME Evaluation in Drug Discovery. 2. Blood-Brain Barrier Penetration. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41* (6), 1623–1632. <https://doi.org/10.1021/ci010290i>.
- (94) Li, F.; Lv, K.; Liu, X.; Zhou, Y.; Liu, K. Accurately Computing the Interacted Volume of Molecules over Their 3D Mesh Models. **2024**. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c00641>.
- (95) Dehmer, M.; Varmuza, K.; Bonchev, D. Statistical Modelling of Molecular Descriptors in QSAR/QSPR. *Appl. Stat. Netw. Biol. Methods Syst. Biol.* **2008**.
- (96) Bergström, C. A. S. Computational Models to Predict Aqueous Drug Solubility,

- Permeability and Intestinal Absorption. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2005**, *1* (4), 613–627. <https://doi.org/10.1517/17425255.1.4.613>.
- (97) Moroy, G.; Martiny, V. Y.; Vayer, P.; Villoutreix, B. O.; Miteva, M. A. Toward in Silico Structure-Based ADMET Prediction in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2012**, *17* (1–2), 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.10.023>.
- (98) Göller, A. H.; Kuhnke, L.; Montanari, F.; Bonin, A.; Schneckener, S.; ter Laak, A.; Wichard, J.; Lobell, M.; Hillisch, A. Bayer's in Silico ADMET Platform: A Journey of Machine Learning over the Past Two Decades. *Drug Discov. Today* **2020**, *25* (9), 1702–1709. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.001>.
- (99) Osman, W.; Ismail, E. M. O. A.; Shantier, S. W.; Mohammed, M. S.; Mothana, R. A.; Muddathir, A.; Khalid, H. S. In Silico Assessment of Potential Leads Identified from *Bauhinia Rufescens* Lam. as  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibitors. *J. Recept. Signal Transduct.* **2021**, *41* (2), 159–169. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1800734>.
- (100) Hannie, K. D. COMPUTATIONAL PREDICTION AND EXPERIMENTAL VALIDATION OF ADMET PROPERTIES FOR POTENTIAL THERAPEUTICS. *Univ. Memphis* **2020**, No. May, 1–14.
- (101) Tropsha, A. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Mol. Inform.* **2010**, *29* (6–7), 476–488. <https://doi.org/10.1002/minf.201000061>.
- (102) Stouch, T. R.; Kenyon, J. R.; Johnson, S. R.; Chen, X. Q.; Doweyko, A.; Li, Y. In Silico ADME/Tox: Why Models Fail. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2003**, *17* (2–4), 83–92. <https://doi.org/10.1023/A:1025358319677>.
- (103) Sun, D.; Gao, W.; Hu, H.; Zhou, S. Why 90% of Clinical Drug Development Fails and How to Improve It? *Acta Pharm. Sin. B* **2022**, *12* (7), 3049–3062. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>.
- (104) Karin A. Mack\*, Ann Dellinger, and B. A. W. Assessing the Accuracy of Octanol-Water Partition Coefficient Predictions in the SAMPL6 Part II Log P Challenge. *Physiol. Behav.* **2017**, *176* (12), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s10822-020-00295-0>.Assessing.
- (105) Smith, D. A. Evolution of ADME Science: Where Else Can Modeling and Simulation Contribute? *Mol. Pharm.* **2013**, *10* (4), 1162–1170. <https://doi.org/10.1021/mp3005319>.
- (106) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and Scoring in Virtual



- Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3 (11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.
- (107) Brooijmans, N.; Kuntz, I. D. Molecular Recognition and Docking Algorithms. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2003**, 32 (January), 335–373. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532>.
- (108) Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-Molecule Ligands to Macromolecular Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed* **2002**, 41, 2644–2676. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020802\)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020802)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-O).
- (109) Guedes, I. A.; Barreto, A. M. S.; Marinho, D.; Krempser, E.; Kuenemann, M. A.; Sperandio, O.; Dardenne, L. E.; Miteva, M. A. New Machine Learning and Physics-Based Scoring Functions for Drug Discovery. *Sci. Rep.* **2021**, 11 (1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82410-1>.
- (110) Spanevello, R. M.; Spanevello, R. M. Sinalização Purinérgica e Suas Implicações Fisiológicas. **2021**.
- (111) Sebastião, A. M.; Ribeiro, J. A. *Adenosine Receptors and the Central Nervous System*; 2009; Vol. 193. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_16).
- (112) Burnstock, G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ. Res.* **2017**, 120 (1), 207–228. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309726>.
- (113) Antonioli, L.; Colucci, R.; La Motta, C.; Tuccori, M.; Awwad, O.; Da Settimo, F.; Blandizzi, C.; Fornai, M. Adenosine Deaminase in the Modulation of Immune System and Its Potential as a Novel Target for Treatment of Inflammatory Disorders. *Curr. Drug Targets* **2012**, 13 (6), 842–862. <https://doi.org/10.2174/138945012800564095>.
- (114) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. First Generation Cysteine- and Methionine-Derived Oxazolidine and Thiazolidine Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylations. *European J. Org. Chem.* **2004**, No. 12, 2715–2722. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300675>.
- (115) Canto, R. F. S, Eifler-Lima V. L., Russowsky, D. Synthesis of Dihydropyrimidinones Monastrol Analogues and Pre-Clinical Evaluation of LaSOM 65. *Univ. Fed. do Rio Gd. do Sul. Fac. Farmácia. Programa Pós-Graduação em Ciências Farm.* **2010**, No. Dissertação.

- 
- (116) Nodwell, M. B.; Bagai, A.; Halperin, S. D.; Martin, R. E.; Knust, H.; Britton, R. Direct Photocatalytic Fluorination of Benzylic C-H Bonds with N-Fluorobenzenesulfonimide. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (59), 11783–11786. <https://doi.org/10.1039/c5cc04058b>.

## 7. ANEXOS

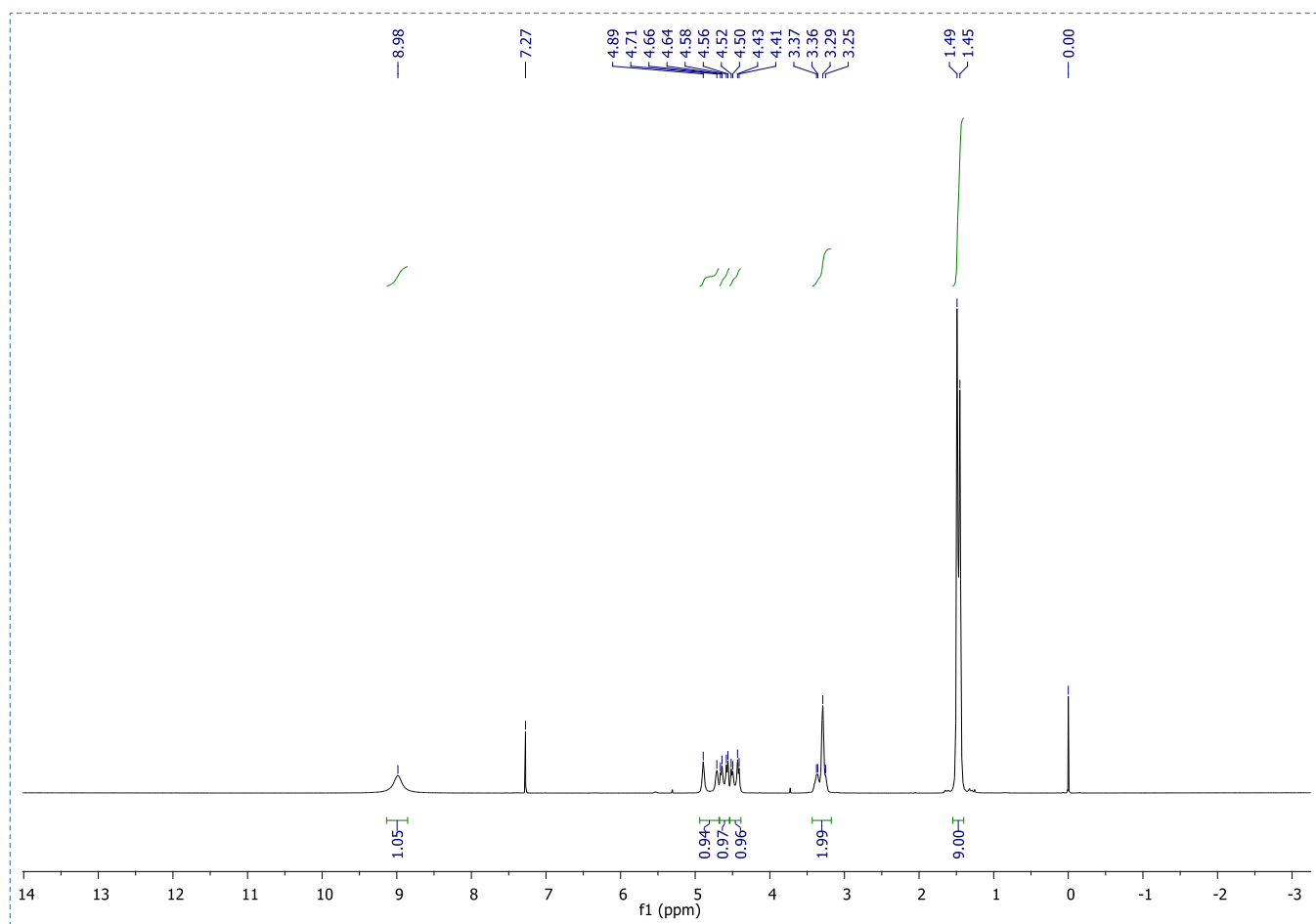


Figura A1. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 77.

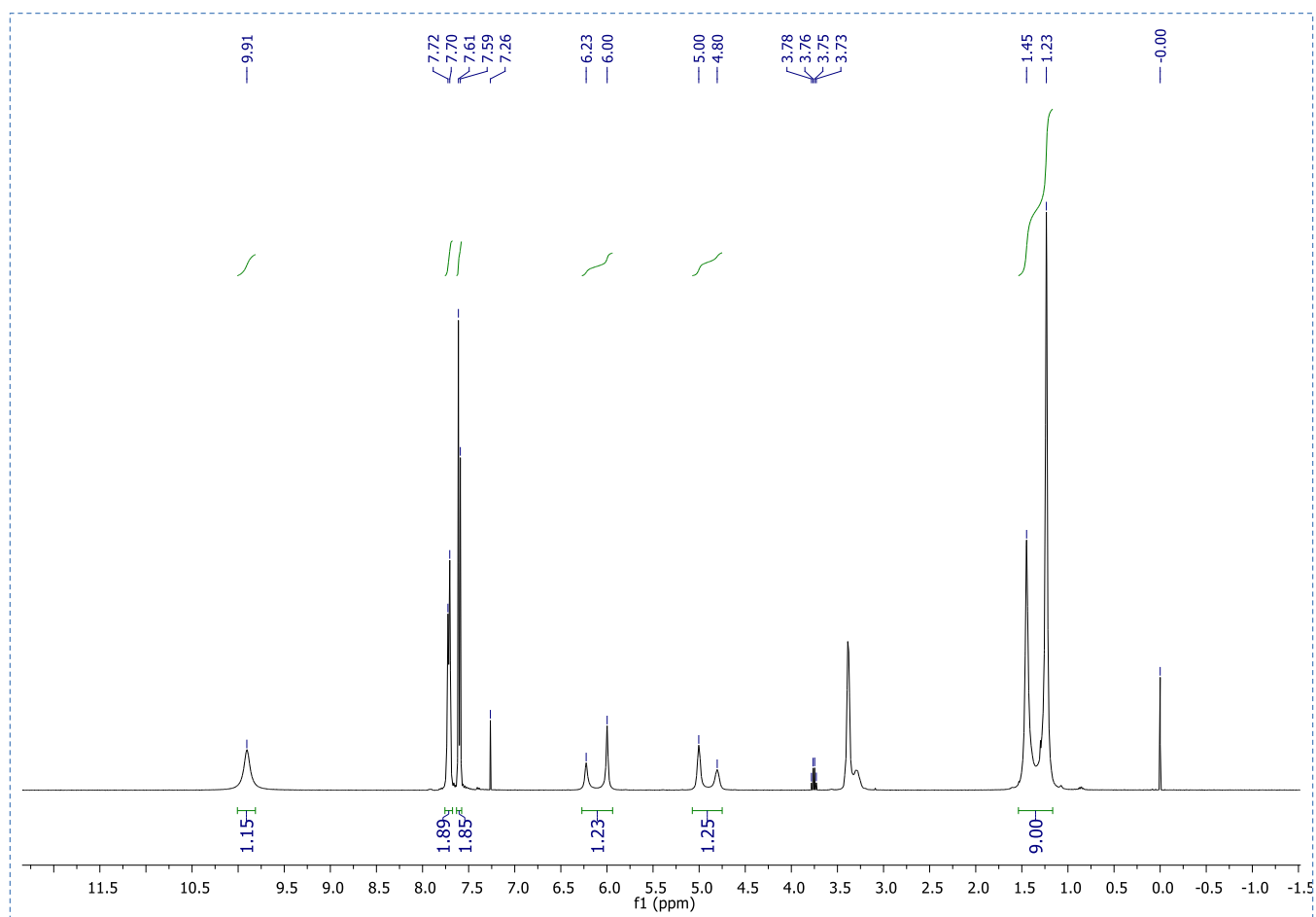


Figura A2. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 80.

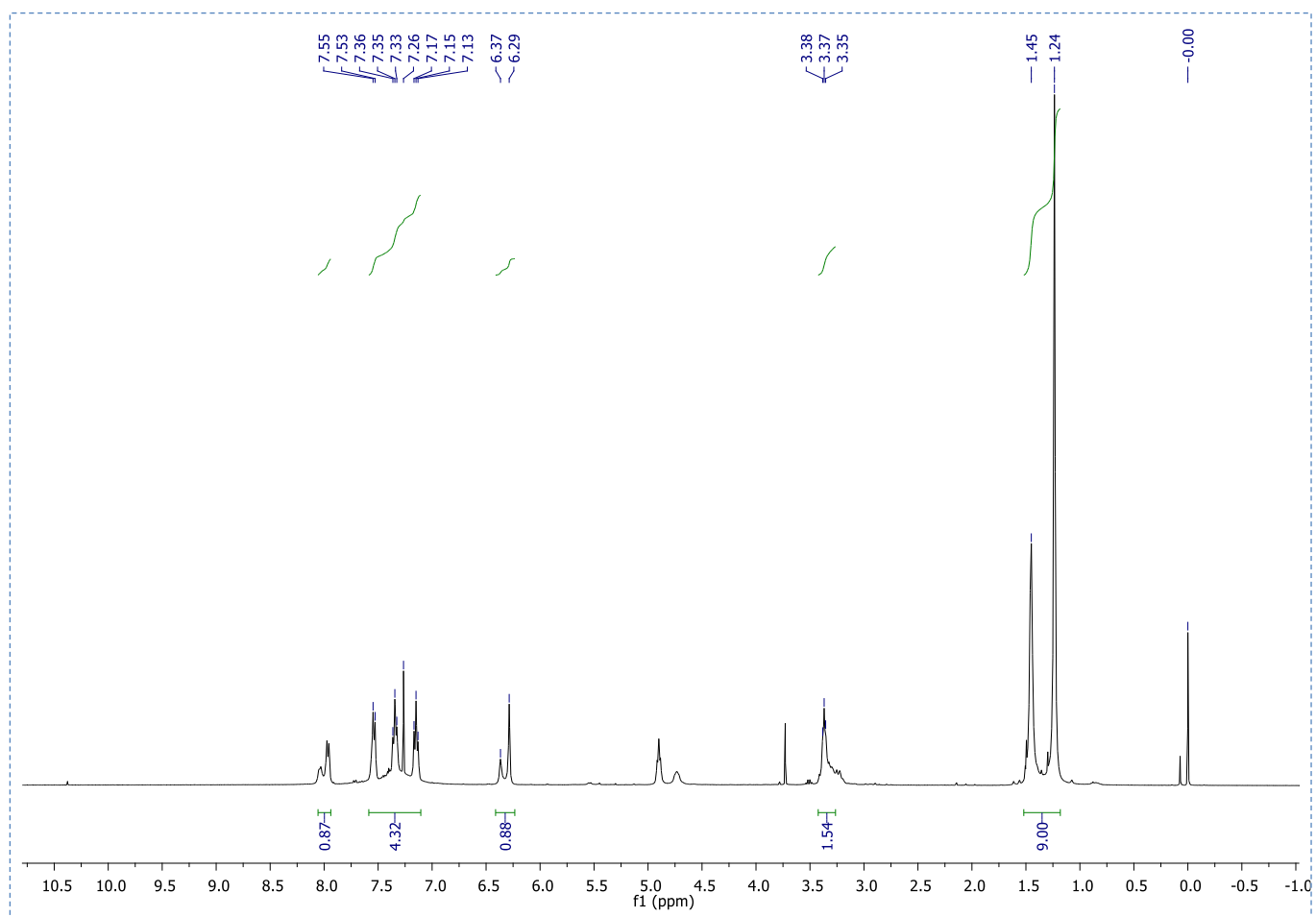
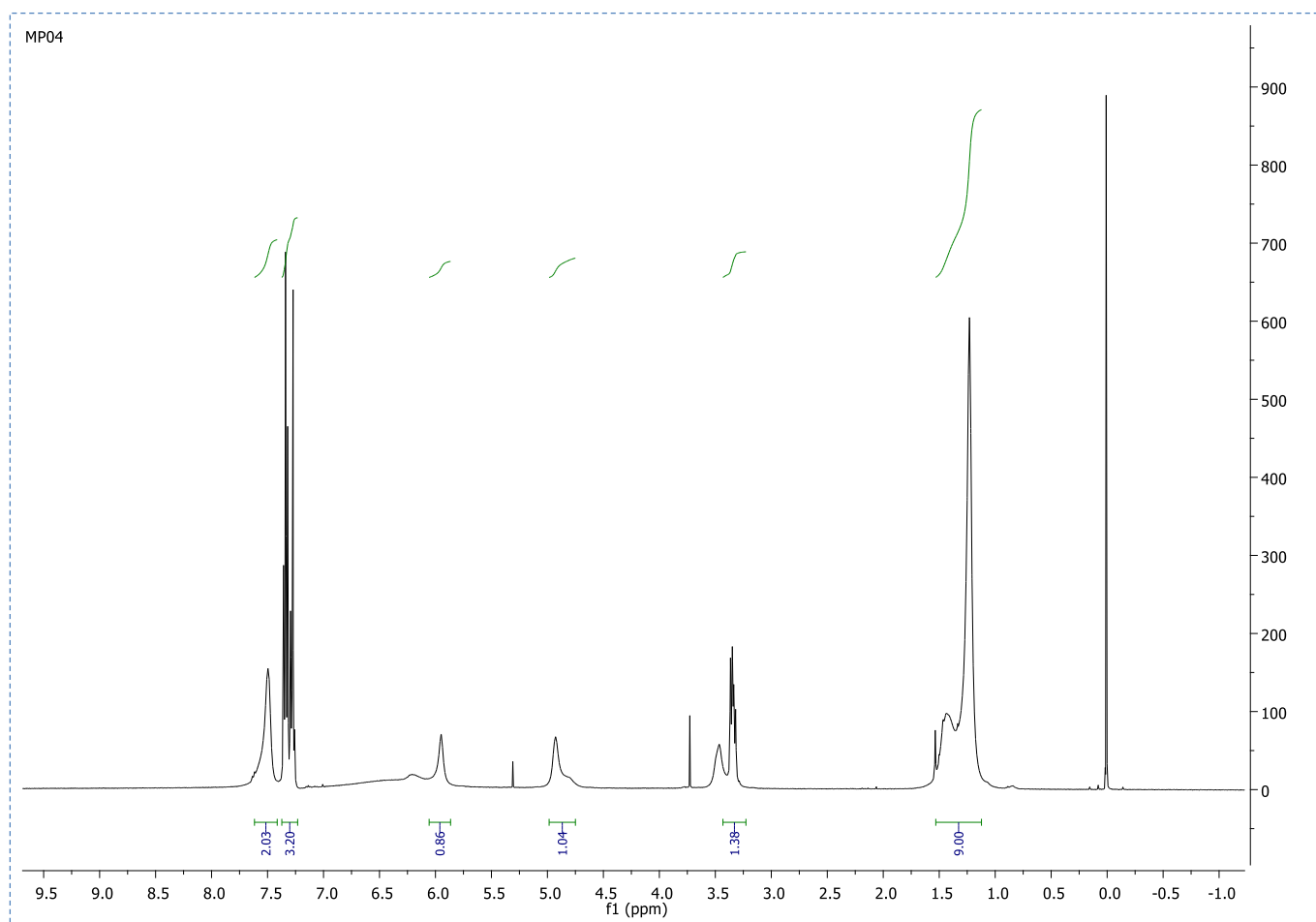
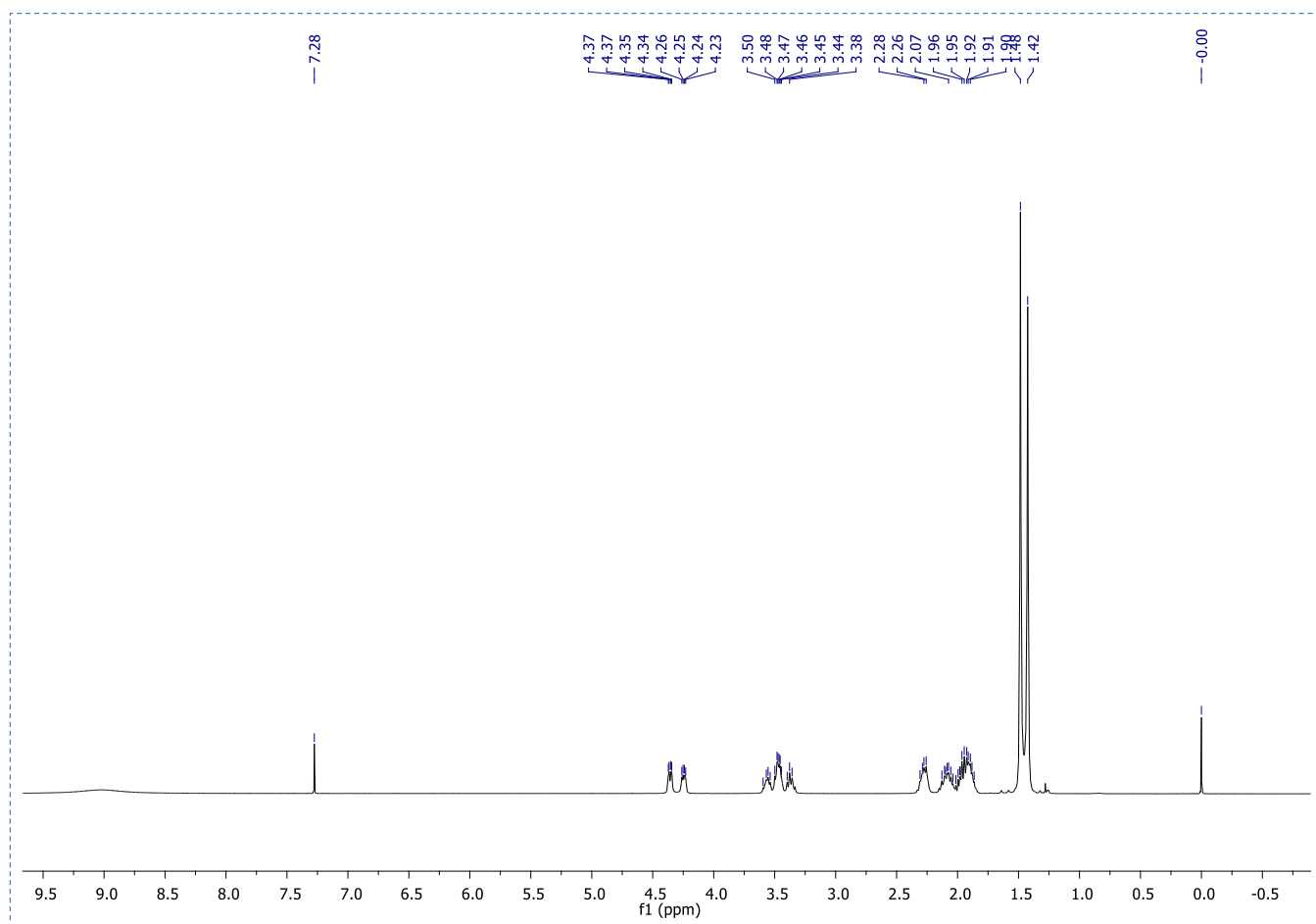


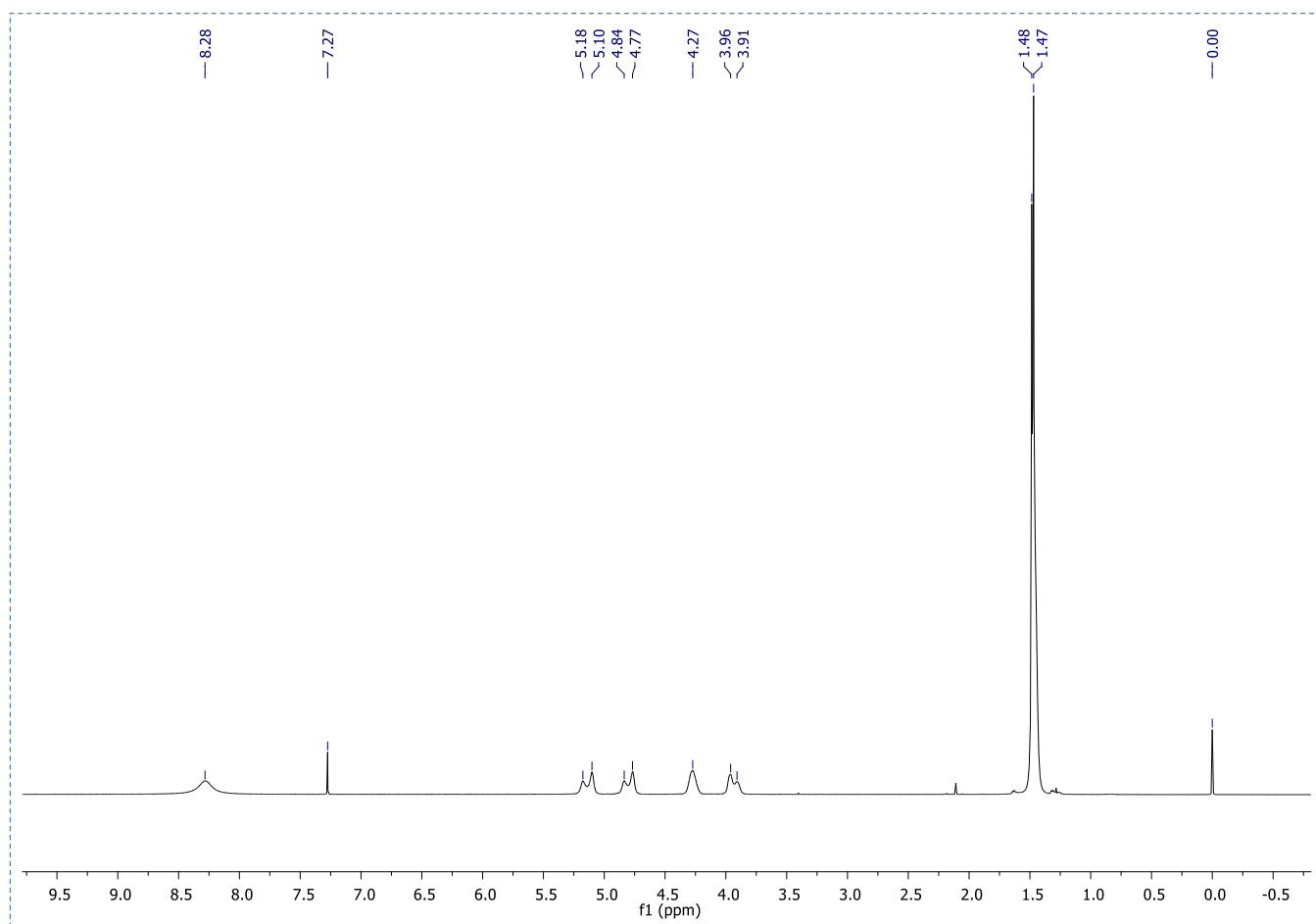
Figura A3. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 81.



**Figura A4. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 82.**



**Figura A5. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 78.**



**Figura A6. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 79.**



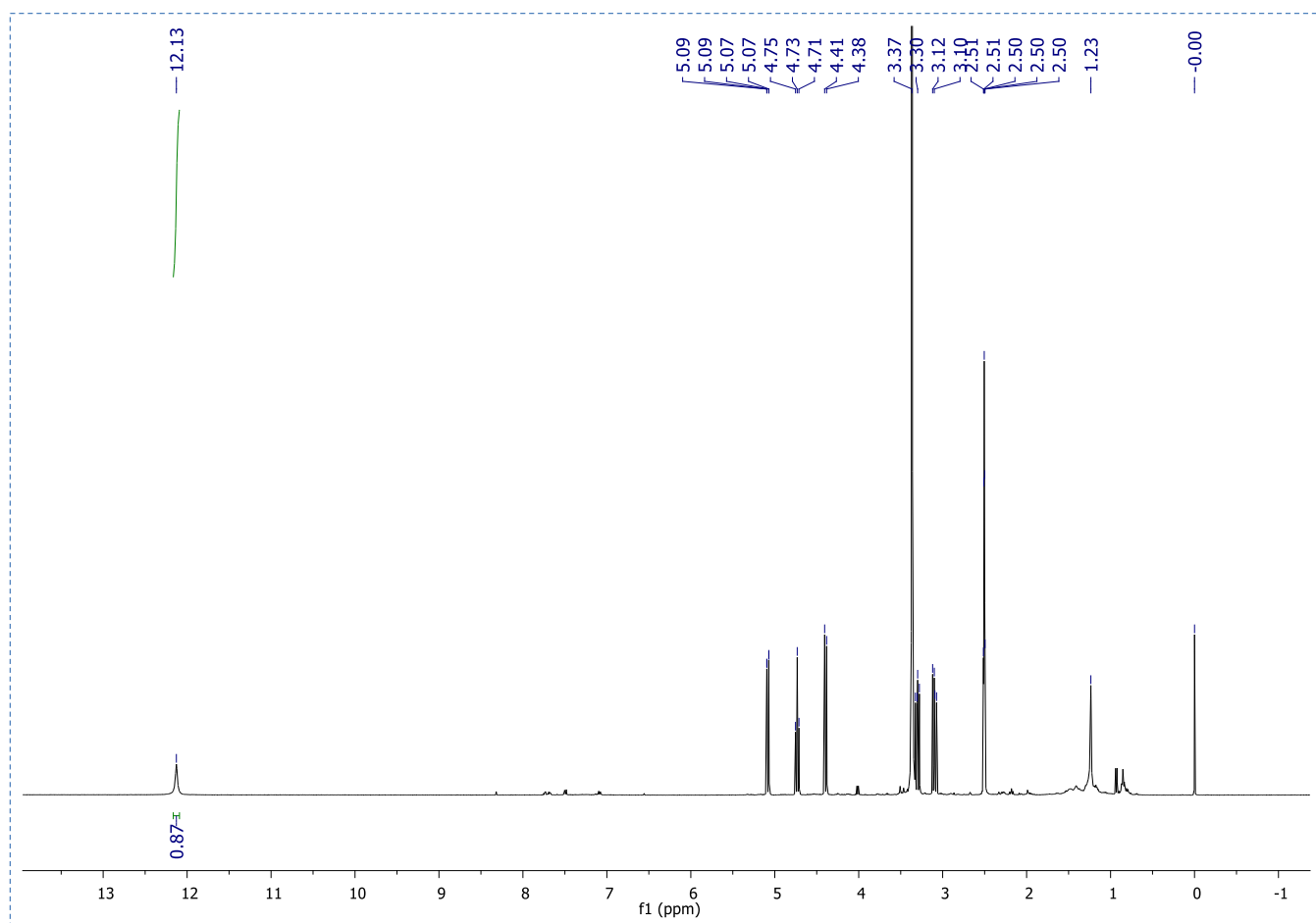


Figura A7. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) do composto 85.

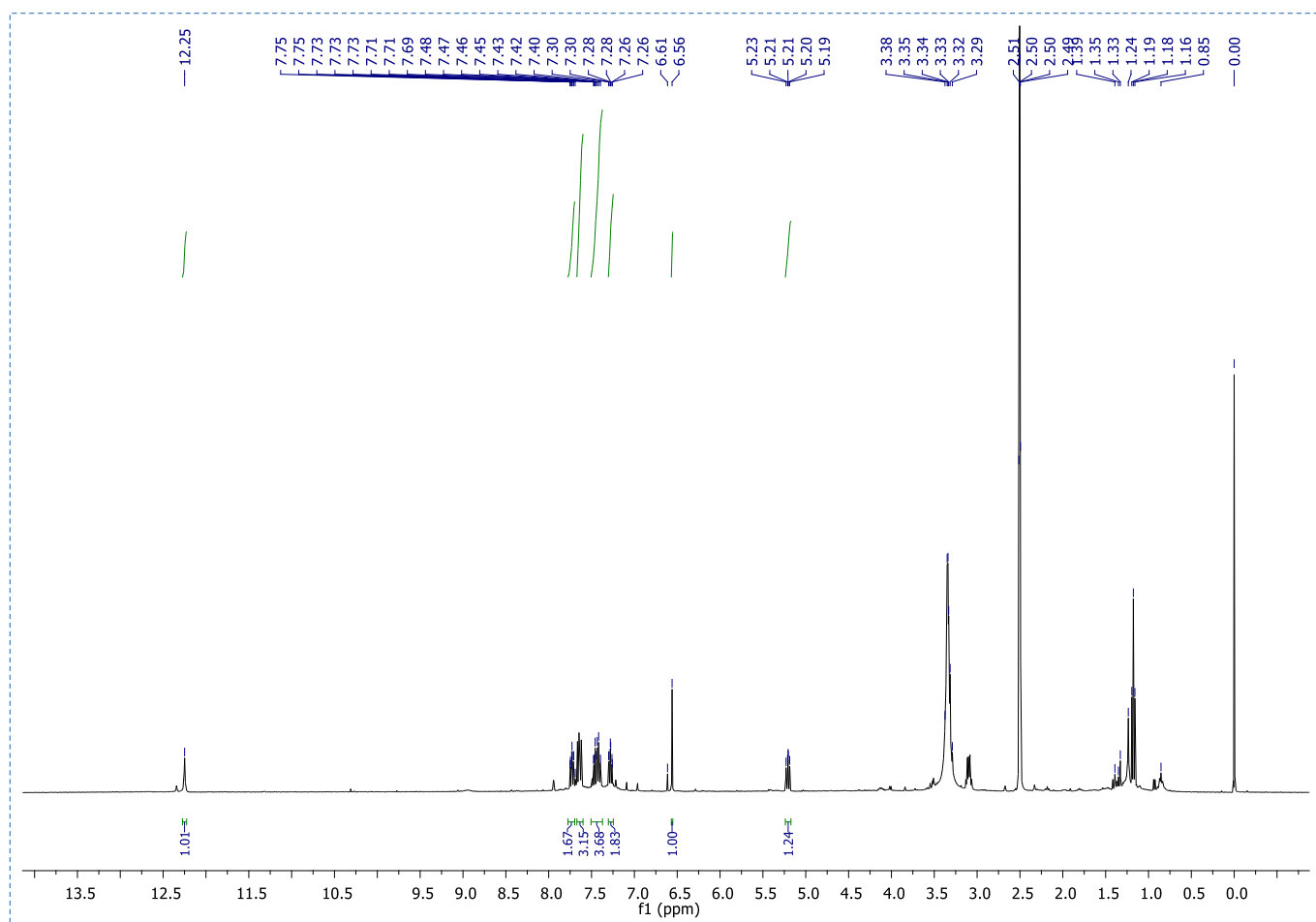


Figura A8. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) do composto 90.

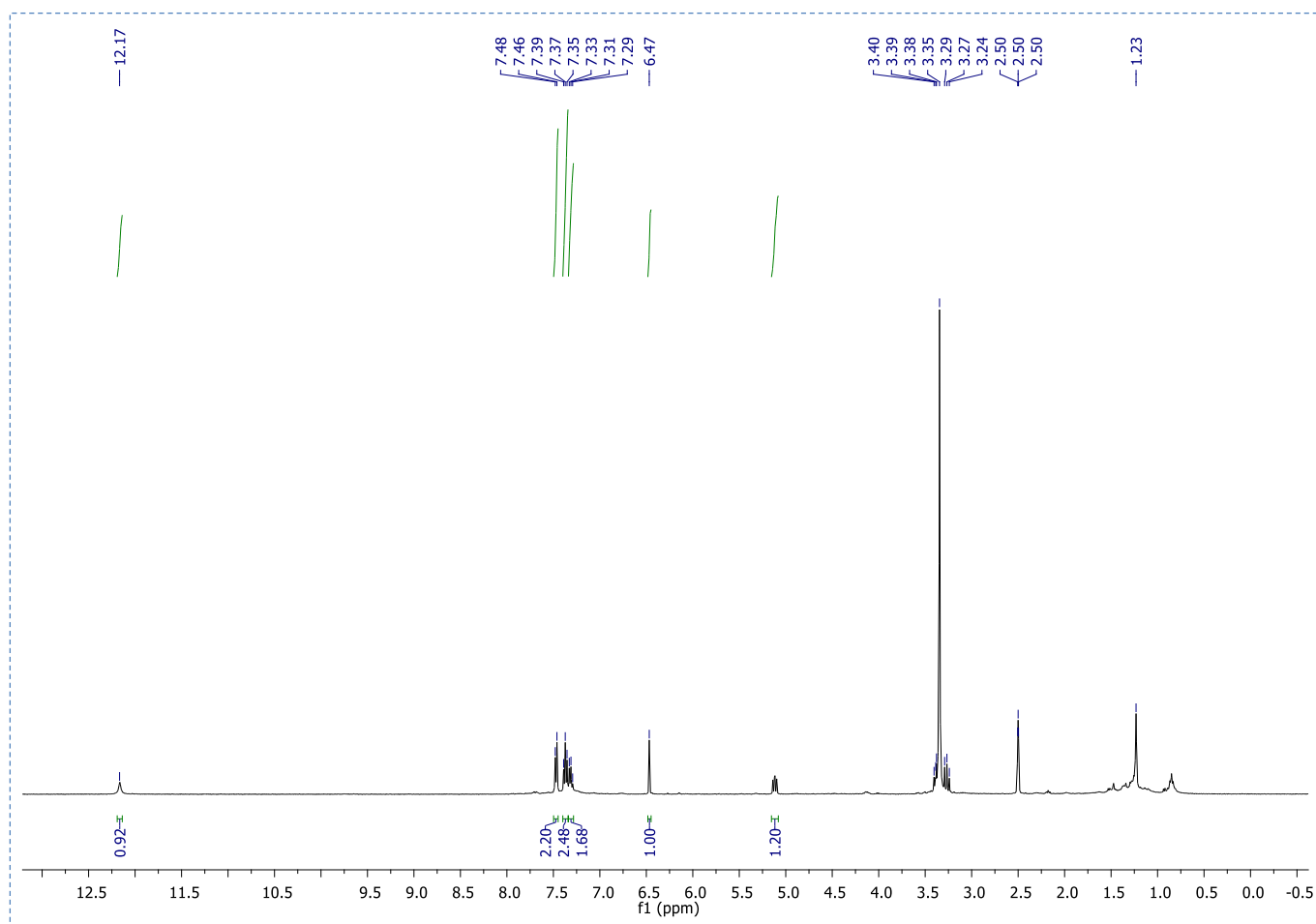


Figura A9. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO) do composto 89.

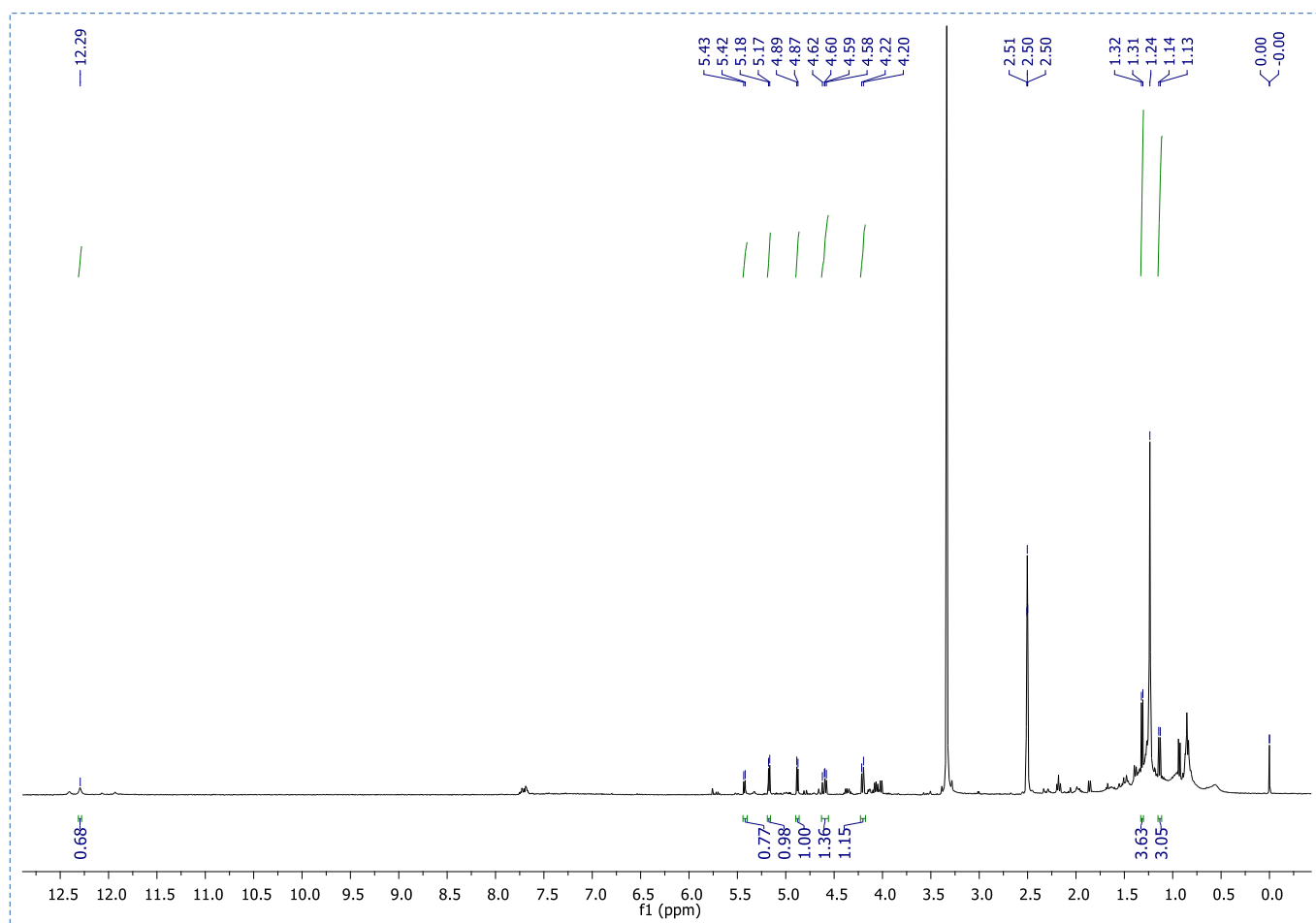


Figura A10. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO) do composto 92.

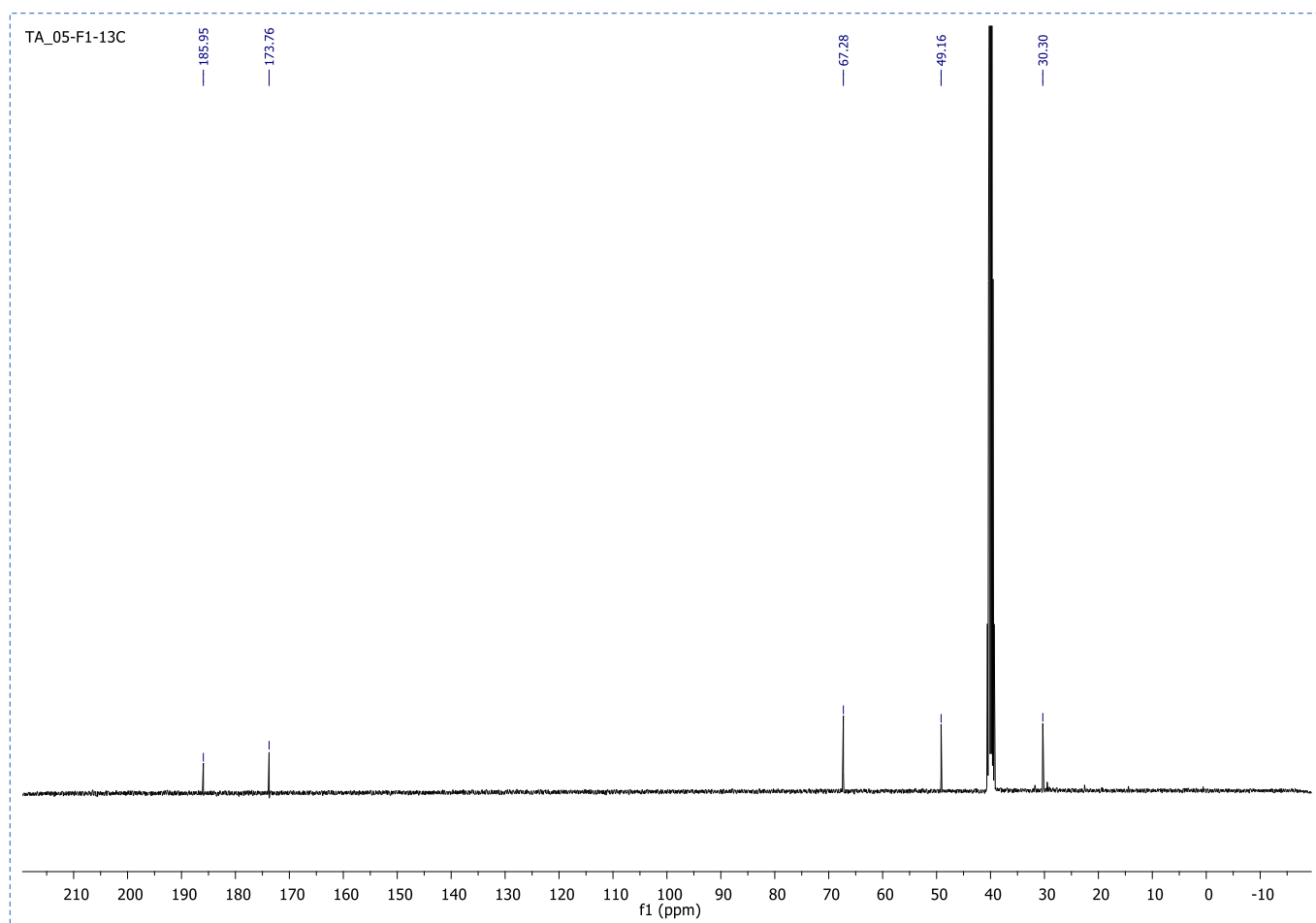


Figura A11. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) do composto 85.

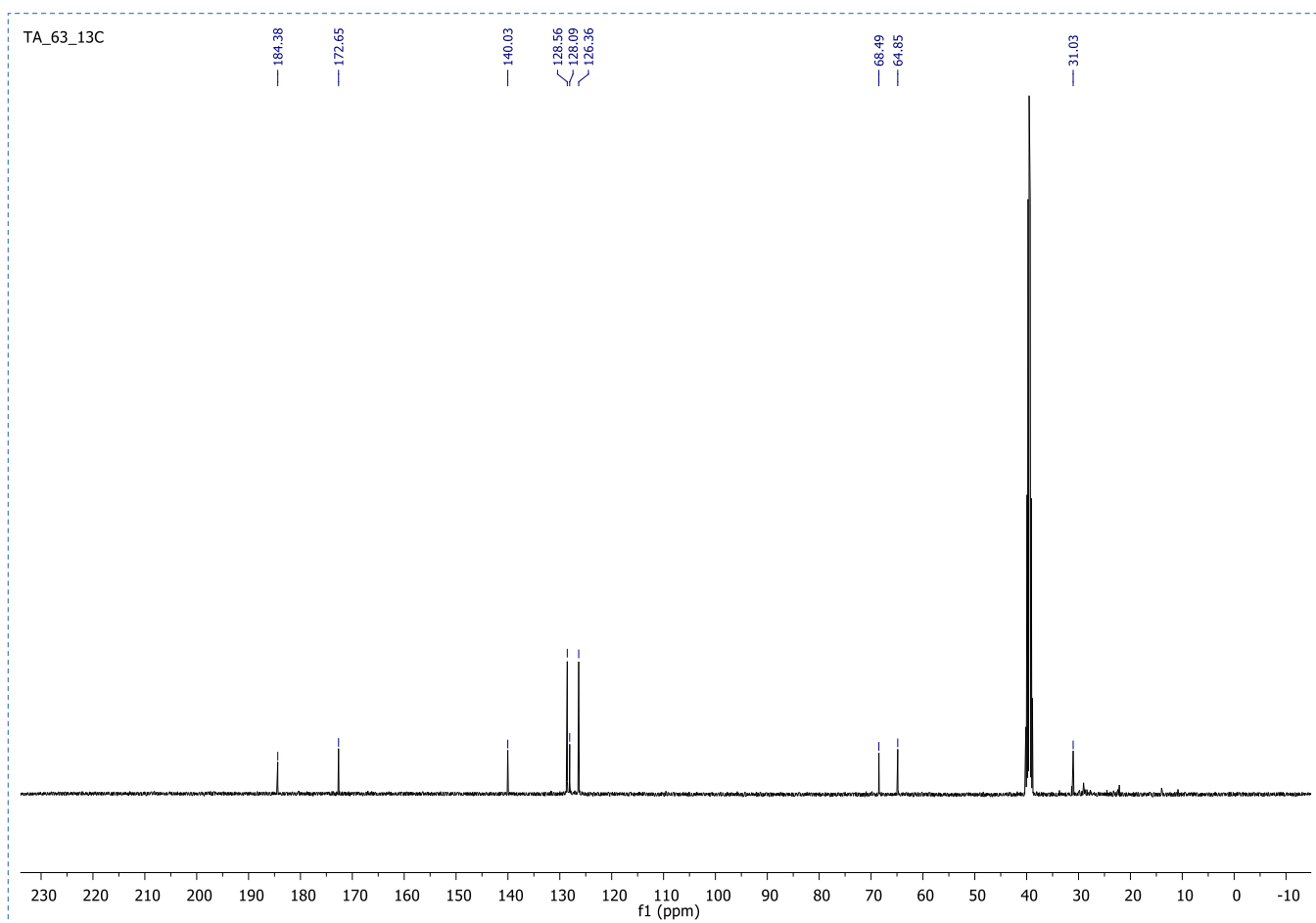


Figura A12. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) do composto 89.

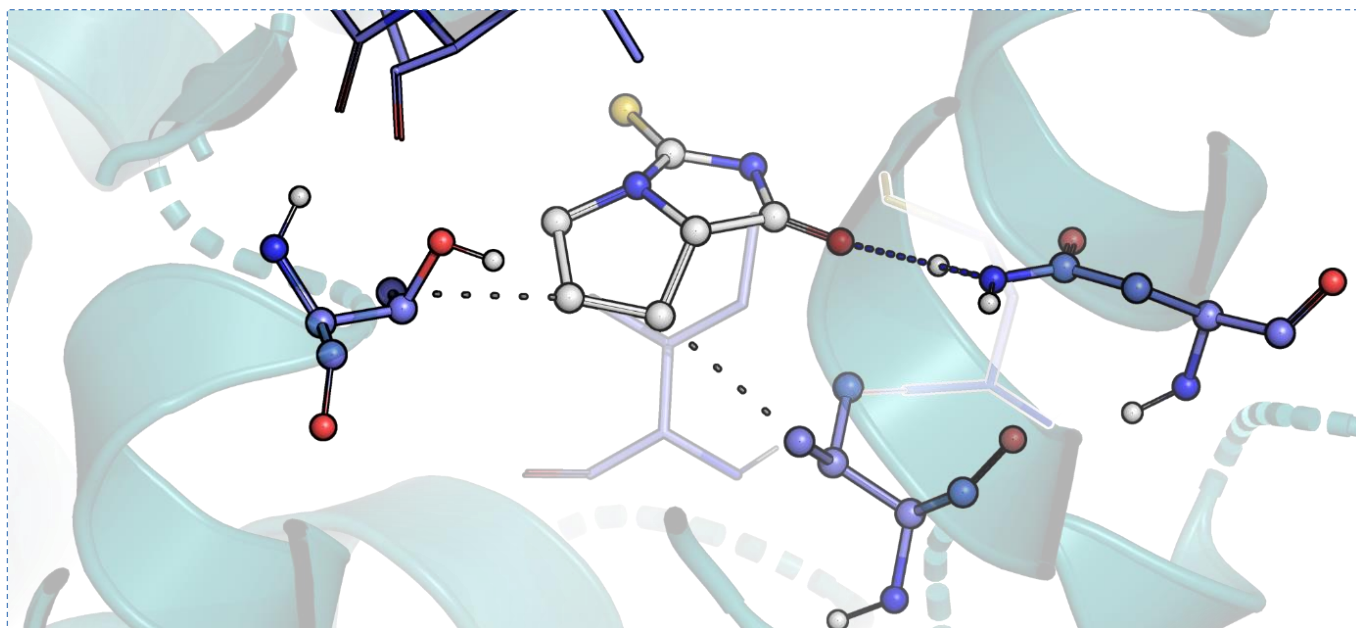
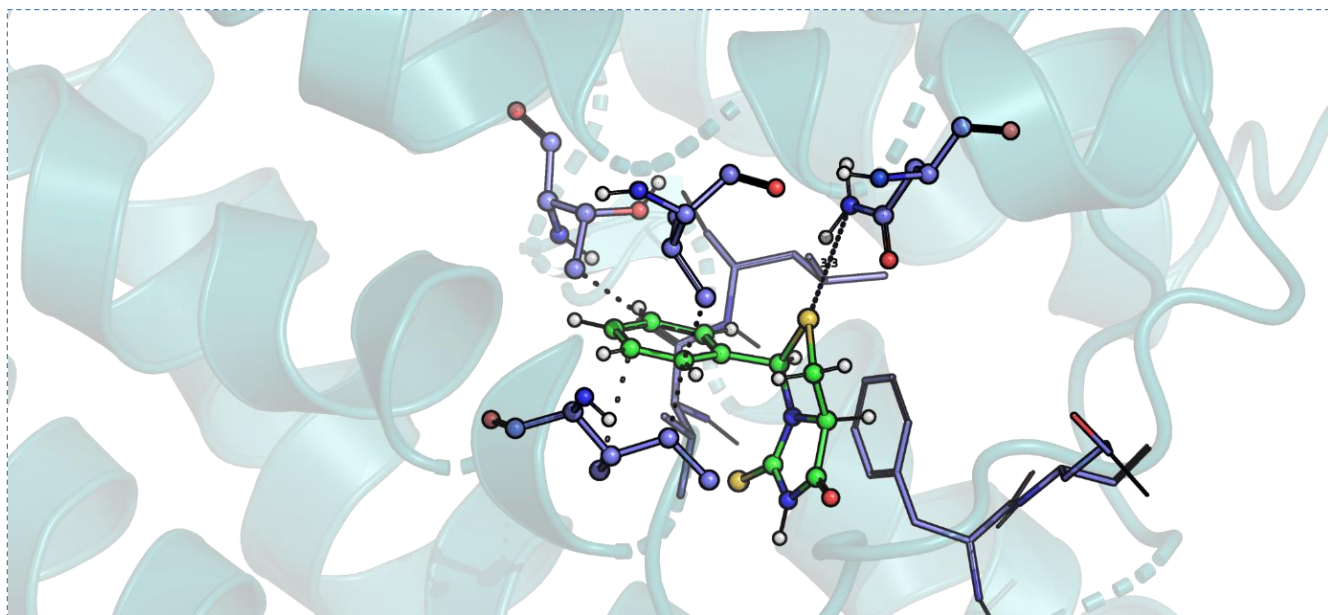
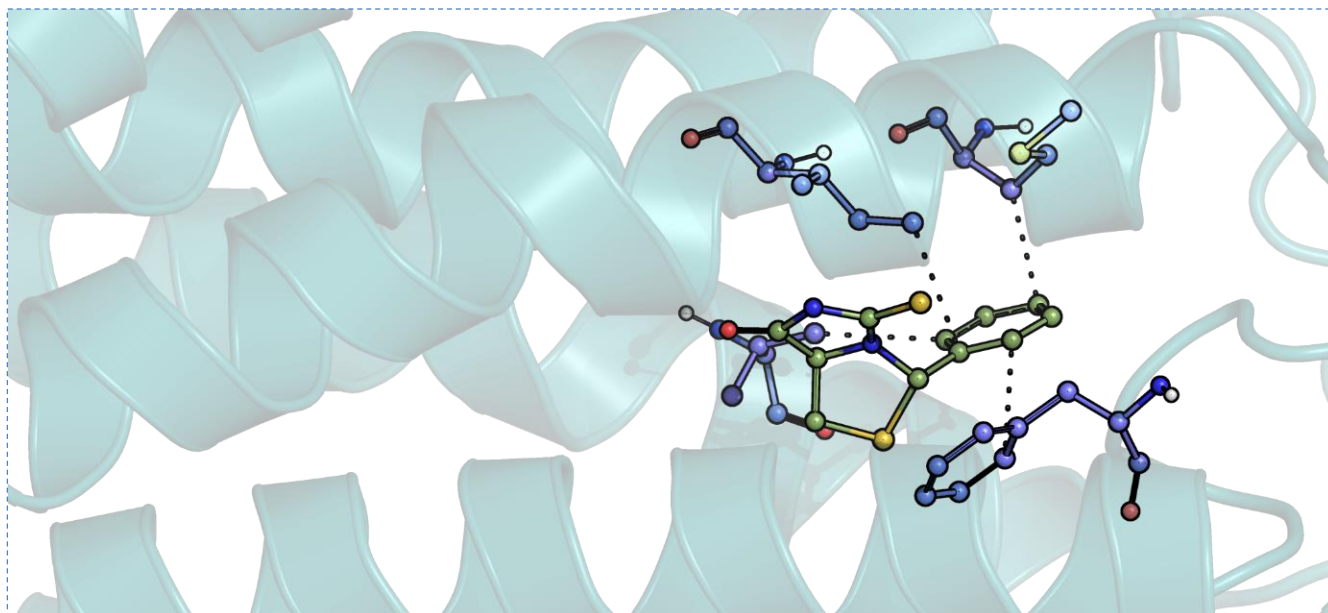


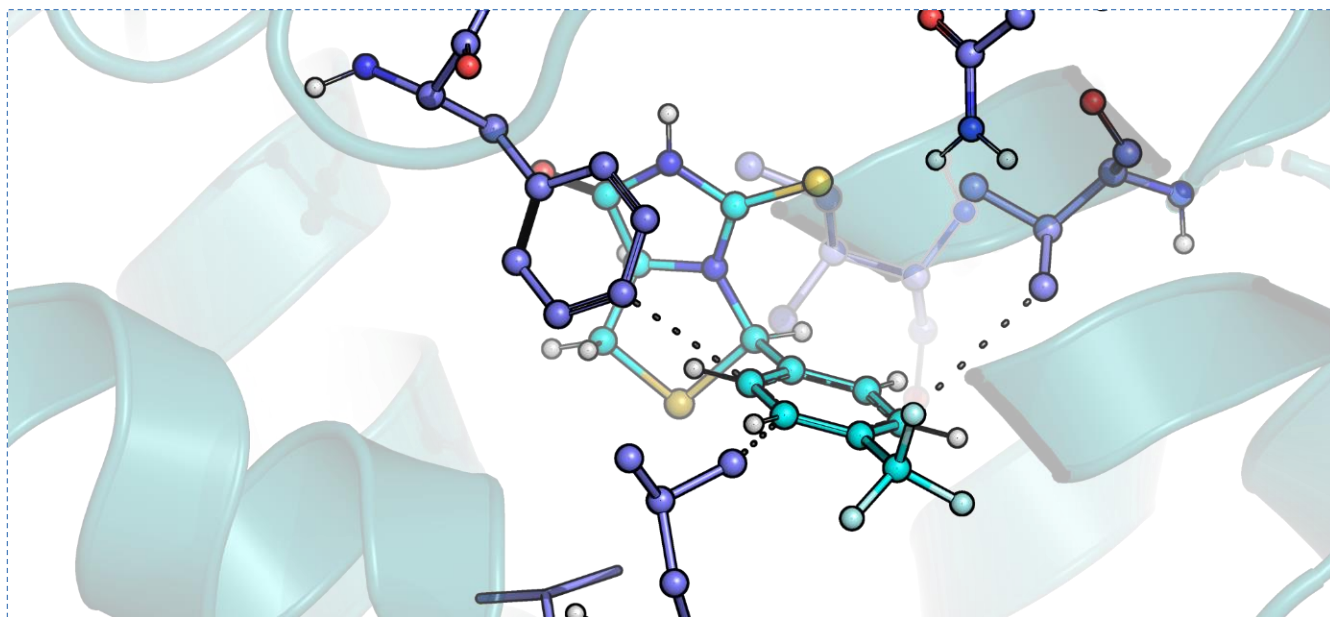
Figura A13. Interações intermoleculares entre o composto 92 e os resíduos de aminoácidos da A<sub>2</sub>A.



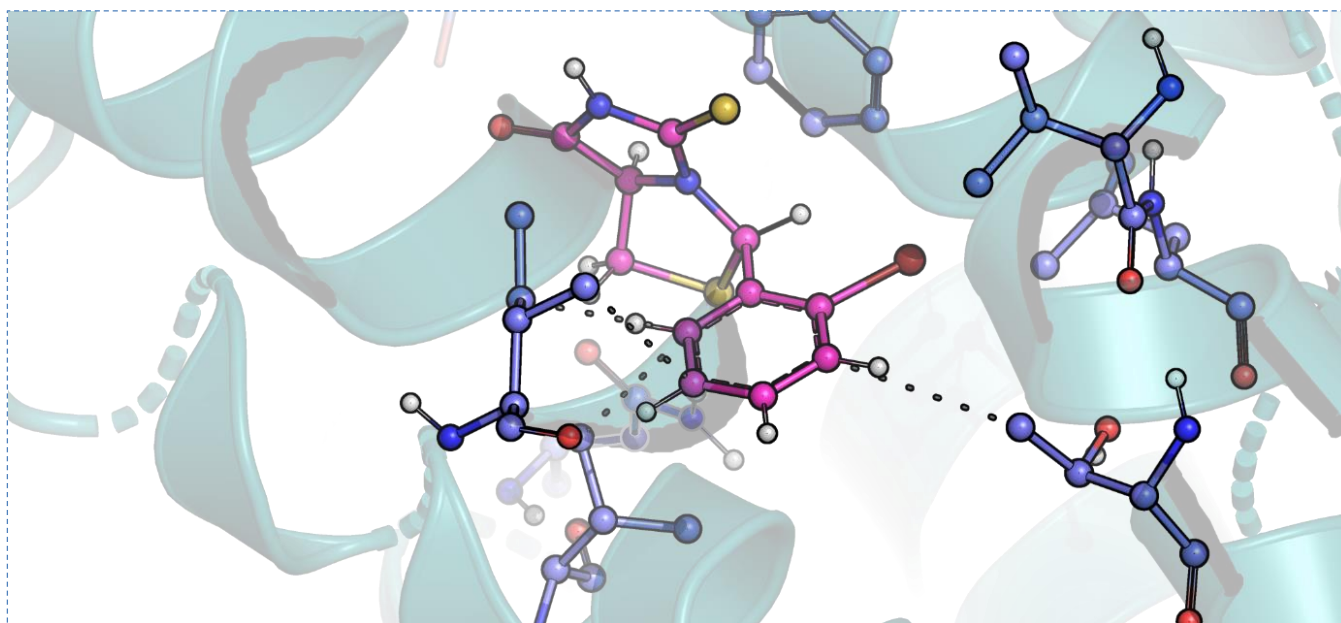
**Figura A14.** Interações intermoleculares entre o composto **89 R/R** e os resíduos de aminoácidos da A<sub>2</sub>A.



**Figura A15.** Interações intermoleculares entre o composto **89 S/R** e os resíduos de aminoácidos da A<sub>2</sub>A.

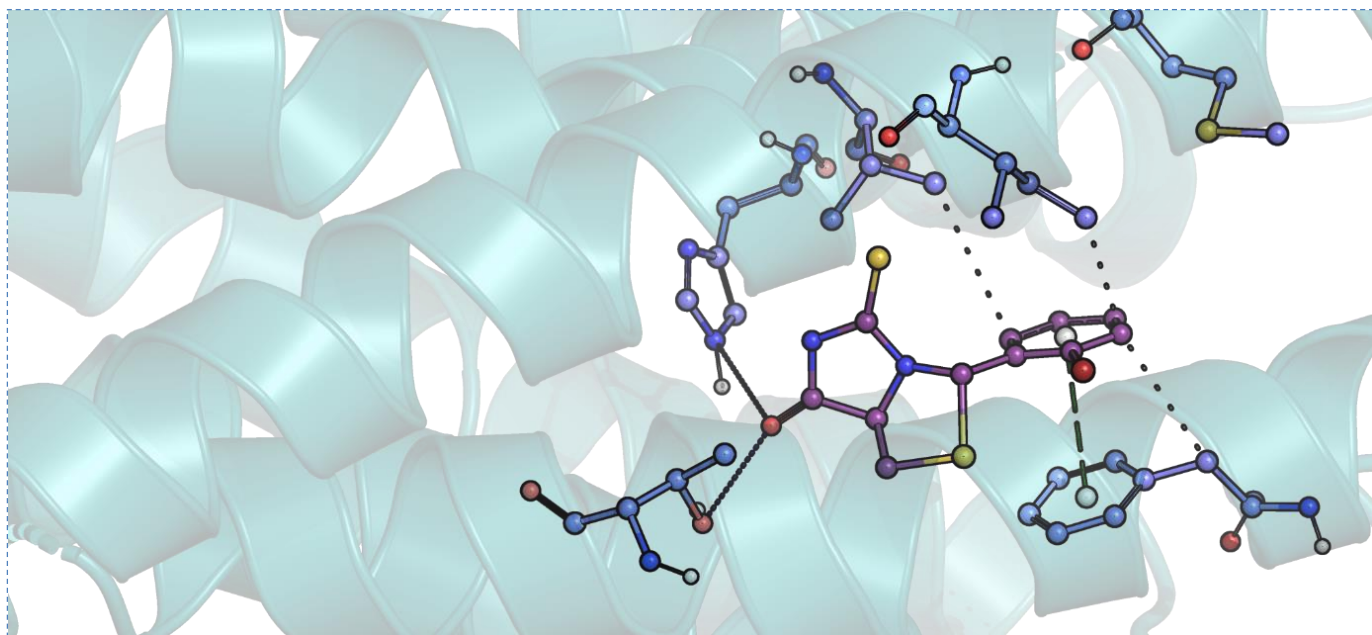


**Figura A16.** Interações intermoleculares do composto **91 R/R** os resíduos de aminoácidos do receptor A<sub>2</sub>A.



**Figura A17.** Interações intermoleculares do composto **90 S/R** e os resíduos de aminoácidos do receptor A<sub>2</sub>A.





**Figura A18.** . Interações intermoleculares do composto **90 R/R** e os resíduos de aminoácidos do receptor A<sub>2</sub>A.