

APLICAÇÕES DE DERIVADOS TIODIAZOLÍNICOS NA BUSCA POR NOVOS ANTIMICROBIANOS E ANTITUMORAIS

Rafael Macedo Feijó¹; Lucas Linhares de Lócio²; Denise Nascimento Pereira³; Rawny Galdino Gouveia⁴; Ricardo Olímpio de Moura⁵.

Universidade Estadual da Paraíba, raf3el_ares@hotmail.com (1)

Universidade Estadual da Paraíba, lucas_linhares10@hotmail.com (2)

Universidade Estadual da Paraíba, dennysepereira@hotmail.com (3)

Universidade Estadual da Paraíba, rawny_gg@hotmail.com (4)

Universidade Estadual da Paraíba. ricardo.olimpiodemoura@gmail.com (5)

Resumo:

Nos últimos anos os tiodiazóis estão recebendo enfoque especial nas pesquisas relacionadas à sua atividade biológica. Por se tratar de um composto químico com amplo espectro de ação biológica, os estudos com esse tipo de molécula tornam-se muito mais atrativos para os químicos medicinais. Devido à importância desse núcleo, e observando-se o escasso número de estudos de revisão contemplando as propriedades biológicas dos tiodiazóis, foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de abranger essas informações. A coleta dos artigos foi feita utilizando-se três bases de pesquisas: o Google Acadêmico, o Scielo e o Science Direct, sendo o maior número de artigos publicados nas revistas Bioorganic & Medicinal Chemistry e European Journal of Medicinal Chemistry. Ao final da pesquisa, foram selecionados oito artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão previamente estabelecidos, e em todos os estudos foram apresentados resultados satisfatórios principalmente com relação à atividade antimicrobiana e antitumoral. Portanto os derivados tiodiazóis devem ser estudados de forma minuciosa, visto que em alguns dos artigos foram verificados boa ação tanto na inibição do crescimento microbiano como na inibição da proliferação de células cancerígenas, resultados estes não apresentados em drogas que estão atualmente em fase de pesquisa clínica.

Palavras chaves: Tiodiazol; Química medicinal; Antitumoral; Antimicrobiano.

INTRODUÇÃO

A química medicinal é a ciência que estuda o comportamento dos fármacos no organismo, de modo a descrever a relação entre a estrutura do composto e sua atividade farmacológica (BARREIRO et al., 2002). Desse ponto de vista, é muito importante que seja estudada as interações entre as moléculas do fármaco com o receptor alvo, bem como as atividades farmacológicas dessas moléculas.

Em vários anos os compostos heterocíclicos são atrativos para o desenvolvimento de novos compostos bioativos, pois são diversas as estruturas nas quais esses anéis compõem o grupamento farmacofórico da molécula (SILVA, 2012). Segundo Menegatti et al., 2001, 62% de todos os fármacos disponíveis no mercado são heterocíclicos, dentre os quais 95% são nitrogenados, 28% apresentam o enxofre

como heteroátomo e 18% apresentam oxigênio.

A importância do estudo dos compostos heterocíclicos para a química medicinal é evidente quando se observa a grande variedade de fármacos atualmente empregados na prática clínica que contêm ao menos um desses anéis, tendo como exemplos o losartan, ribavirina, fluconazol, dipirona entre muitos outros com várias atividades farmacológicas diferentes (MELLO, 2006).

Dentre os vários anéis heterocíclicos com atividade biológica destacada, o tiodiazol tem sido nas últimas décadas fortemente estudado quanto a sua farmacologia, pois trata-se de uma estrutura privilegiada, na qual destacam-se atividades antimicrobiana, antiviral, antitumoral, anti-hipertensiva, anticonvulsivante, anti-inflamatória, antioxidante, analgésica, antituberculosa, antidepressiva e anticâncer (BABU et al., 2015). Atualmente vários fármacos presentes no mercado são derivados dos tiodiazóis, como acetazolamida, metazolamida, cefazolina, sulfametoxazol, etc. (CUI et al., 2016).

O tiodiazol é um heterocíclico pentamérico de fórmula molecular $C_2H_2N_2S$, sendo o átomo de enxofre que recebe a numeração 1, podendo ser encontrado na forma 1,2,4-tiodiazol ou 1,3,4-tiodiazol,

dependendo da localização dos nitrogênios no anel. Os núcleos tiodiazolínicos possuem extensa aplicação em síntese orgânica no preparo de outros heterocíclicos mais complexos, e são comumente obtidos pela dimerização oxidativa de tioamidas primárias, usando metal e reagentes oxidantes, como ácido nitroso, dimetilsulfoxido e outros (VANAJATHA; REDDY, 2016).

Nesse sentido, esse trabalho tem o intuito de fazer uma revisão sistemática abordando as aplicações medicinais de derivados tiodiazolínicos.

METODOLOGIA

Para a escolha dos artigos foi realizada uma revisão sistemática selecionando aqueles publicados entre o ano 2000 a 2016 em revistas e jornais relacionados ao tema de química medicinal. Todos os artigos foram pesquisados em plataformas on-line, utilizando o Science Direct, Google acadêmico e Scielo como base de dados. As palavras chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram "heterocíclicos" e "tiodiazol" juntamente com "química medicinal".

Foi dada preferência aos estudos das revistas e jornais de química medicinal, tais como *Bioorganic & Medicinal Chemistry* e *European Journal of Medicinal Chemistry*.

Para a escolha dos artigos levou-se em consideração seus resumos e principalmente as introduções nos idiomas português, inglês e espanhol, excluindo aqueles que se distanciassem do tema, e dando preferência aos anéis heterocíclicos tiodiazolínicos. Os dados foram extraídos de forma independente por cinco autores, sendo as divergências entre os mesmos resolvidas por senso comum.

RESULTADOS E DISCURSÃO

Inicialmente, rastream-se 168 estudos nas bases de dados mencionadas e após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas oito atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para a presente revisão. Esses artigos estão citados na tabela 1, sendo classificados pelo nome dos compostos, efeito farmacológico, país de origem e referência.

No levantamento bibliográfico observou-se que quatro artigos descreveram que os novos derivados tiodiazolínicos apresentam grande potencial no tratamento de câncer, e quatro como antimicrobianos.

Segundo o estudo realizado *in vitro* por ROMAGNOLI et al., 2015 demonstraram pela técnica de microdiluição em caldo com 18 novos derivados tiodiazolínicos (Figura 1), utilizando células leucêmicas L1210, células cancerosas FM3A, linfócitos T humanos e carcinoma da cerviz (HeLa) que híbridos de imadazol-tiodiazol (Figura 1) exercem alto

potencial anti-proliferativa na leucemia por agirem na inibição de Alq5 que é uma enzima que acreditasse está envolvida na sinalização e regulação no desenvolvimento de tumores na medula óssea.

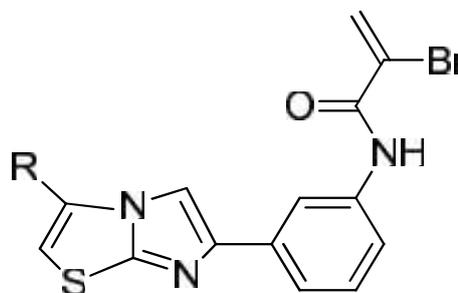


Figura 1: esqueleto dos híbridos Imidazo[2,1-b][1,3]tiazolínicos.

Outro estudo que ressalta a atividade antitumoral dos derivados tiodiazóis foi a pesquisa *in vitro* de ZHAO et al., 2013 que sintetizaram e investigaram a atividade de 1,3-selenazol contendo derivados 1,3,4-tiadiazóis (Figura 2). Sendo observado maior atividade anti-proliferativa contra células cancerígenas mamarias humanas (MCF-7) e células de leucemia (L1210) em relação a composto de chumbos, tendo dentre as 11 moléculas sintetizadas, a 6c sendo a mais potente com IC₅₀ (metade da concentração inibitória máxima) de 4,02 uM.

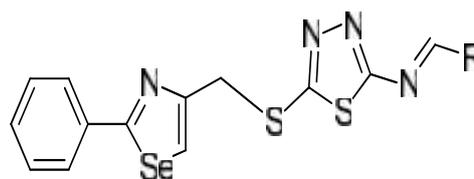


Figura 2: esqueleto dos derivados 1,3-senazol contendo 1,3,4-tiodiazol.

O desenvolvimento de 13 novos derivados do ácido farnesiltiosalicílico (FTA) (Figura 3) realizada por LING et al., 2012 sugere uma nova opção para o tratamento de câncer de pulmão e de fígado pelo seu resultado com sua molécula mais potente relativamente satisfatórios que teve $IC_{50} = 15,8 \mu M$ em comparação com o padrão FTA utilizado, que teve $IC_{50} = 59,7 \mu M$. A atividade antitumoral desses compostos deve-se ao fato dos derivados agirem na inibição da RAt Sarcoma Vírus (RAS), que são proteínas que controlam a proliferação, migração de células cancerígenas.

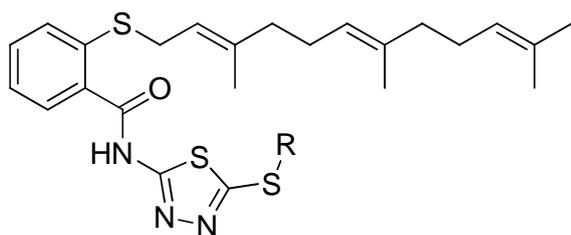


Figura 3: Esqueleto dos novos derivados do ácido farnesiltiosalicílico (FTA).

O artigo de ZHAO et al., (2012) apresenta mais um estudo de derivados 1,3,4-tiodiazolinicos para atividade antitumoral. Eles avaliaram a citotoxicidade de 13 novos compostos (Figura 4) em células humanas SSMC-7721, MCF-7 e A549 pelo ensaio de CCK-8. Os resultados obtidos demonstraram que a maioria dos compostos sintetizados apresentaram maior citotoxicidade para essas células do que o antitumoral Ebselen utilizado como padrão.

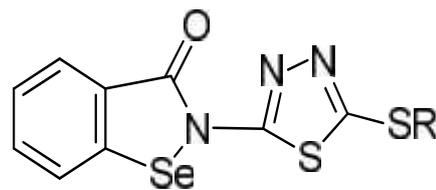


Figura 4: esqueleto dos derivados 1,3,4-tiodiazolinicos

Mais um trabalho que merece destaque sobre a sua ação tumoral foi a recente pesquisa realizada por CUI et al., 2016, pois a pesquisa demonstrou que as moléculas desenvolvidas pela fusão do anel 1,2,3-tiodiazol com dehidroepiandrosterona (Figura 5) representam um grande avanço no tratamento de câncer (metastáticos ou não) de mama, leucemia e principalmente de pulmão, pois os seus resultados *in vivo* e *in vitro* foram satisfatórios tendo sua molécula mais potente com a inibição de 40% de células metastáticas do pulmão em relação ao grupo controle.

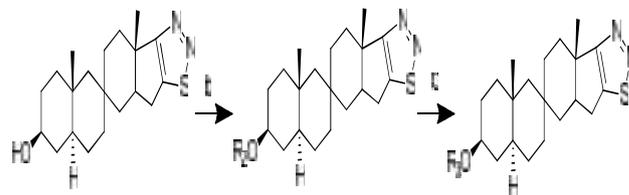


Figura 5: núcleos resultantes da usão do anel 1,2,3 thiodiazol com dehidroepiandrosterona.

O estudo realizado por LUO et al., 2014 reforça ainda mais a capacidade terapêutica dos derivados 1,3,4-tiodiazolicos unidos com 1,2,4-triazolo [1,5] pirimidina. Pelo fato de todos os 18 compostos sintetizados e caracterizados apresentam alguma atividade antimicrobiana sendo dezesseis moléculas contra os fungos

Physaclospora piricola, *Rhizoctonia solani*, *Cercospora beticola*, e *R. Solani* e três moléculas contra as bactérias *Pseudomona fluorescens* e *Escherichia coli*.

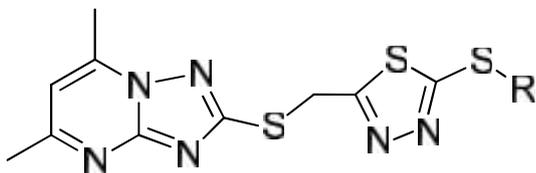


Figura 6: Esqueleto dos derivados 1,3,4-tiodiazolicos unidos com 1,2,4-triazolo [1,5] pirimidina.

Outro artigo descreve que outros derivados por hibridação de imidazol e 1,3,4 tiodiazóis (Figura 7) tem atividade farmacológica promissora. Pois estudos realizados por ALWAN et al., 2015 demonstram que a maioria das seus vinte e cinco compostos sintetizados apresentam atividade antimicrobiana para os fungos *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus niger* tendo maior atividade contra *C. neoformans*. No entanto no mesmo estudo observou que esses mesmo compostos apresenta atividade moderada para cepas bacterias de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e *Mycobacterium tuberculosis*.

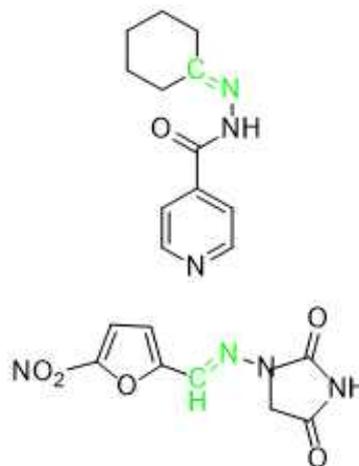


Figura 7: Esqueleto dos derivados por hibridação de imidazol e 1,3,4 tiodiazóis.

E por fim o estudo desenvolvido por CHANDRAKANTHA et al., 2014 avaliou principalmente a atividade antimicrobiana de derivados 1,3,4-tiodiazolinicos e de derivados 2,6-aryl imidazo [2,1-b] [1,3,4] tiodiazol in-vitro. Segundo o estudo, os resultados obtidos demonstraram atividade moderada principalmente contra cepas de *Escherichia coli* em concentração de 0,5 mg/mL. Para o teste antifúngico foram utilizadas cepas de *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e *Chrysosporium keratinophilum*, e os resultados demonstraram que algumas moléculas obtiveram atividade semelhante ao Fluconazol.

TABELA 1: RESULTADO DA PESQUISA BIBLIOGRAFICA

| Nome IUPAC do composto | Ação farmacológica | País | Referência |
|---|--|-------|---------------------|
| 1,3,4-Tiadiazois, 1,3-contendo-selenazole | Antitumoral para leucemia e câncer de mama | China | ZhAO et al., (2013) |

| | | | |
|---|--|---------------|-------------------------------|
| 5- (4-Fluoro-3-nitro-fenil) -, [1,3,4] tiadiazole-2-ilamina | Atividade antimicrobiana para <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Índia | CHANDRAKANTHAA et al., (2014) |
| Uma série de novos derivados de 1,3,4-tiadiazole com base em benzisoselenazolone | Antitumoral para câncer de fígado | China | ZHAO et al., (2012) |
| Derivados híbridos do ácido farnesylthiosalicylic com Tiodiazois | Antitumoral para câncer de fígado, mama, pulmão | China | LING et al., (2012) |
| Derivados de 1,2,3-tiadiazole desidroepiandrosterona | Antitumoral para câncer de mama, de próstata, Leucemia, colón | China | CUI et al., (2016) |
| Híbridos entre o imidazo [2,1-b] [1,3,4] tiadiazole e -imidazo [2,1-b] [1,3] tiazole andaimes | Ação antiproliferativa na leucemia. | Itália | ROMAGNOLI et al., (2015) |
| Derivados 1,3,4-thiadiazol unidos com 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine. | Atividade antimicrobiana | China | LUO et al., (2013) |
| Hibridização entre imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles | Antimicrobiano | África do Sul | ALWAN et al., (2015) |

CONCLUSÃO

Portanto, os derivados tiodiazolínicos demonstram ser uma alternativa promissora para o tratamento de câncer mama, pulmão, fígado entre outros, devido sua capacidade antiproliferativa, E também para seu uso como a agente antifúngico e antibacteriano.

Como sempre, os estudos clínicos de longo prazo e aprofundados são necessários para confirmar o potencial terapêutico dos derivados tiodiazolínicos. De fato, estas moléculas oferecem a esperança de um

tratamento eficaz e seguro que pode permitir bons resultados.

REFERÊNCIAS

ALWAN, W.; KARPOORMATH, R.; PALKAR, M.; PATEL, H.; RANE, R.; SHAIKH, M.; KAJEE, A.; MLISANA, K. Novel imidazo [2, 1-b]-1, 3, 4-thiadiazoles as promising antifungal agents against clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*. **European journal of medicinal chemistry**, v. 95, p. 514-525, 2015.

BABU, N.; SALEEM, H.; SUBASHCHANDRABOSE, S.; PADUSHA, M.; BHARRANIDHRAN, S. Structural and vibrational studies on 1-(5-methyl-[1, 3, 4] thiadiazol-2-yl)-pyrrolidin-2

ol. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 152, p. 252-261, 2016.

CHANDRAKANTHA, B. et al.,. Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1, 3, 4-thiadiazole and 2, 6-di aryl substituted imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 71, p. 316-323, 2014.

CUI, H.; PENG, S.; GU, X.; CHEN, H.; HE, Y.; GAO, W.; LV, F.; WANG, J.; XIE, J.; LIU, M.; YI, Z.; QIU, W. Synthesis and biological evaluation of D-ring fused 1,2,3-thiadiazole dehydroepiandrosterone derivatives as antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry, Shanghai**, p. 126-137, 1 feb. 2016.

LING, Y.; XIAO, Y.; CHEN, G.; WANG, D.; LI, Y.; WANG, X.; ZHENG, H. Synthesis and in vitro biological evaluation of farnesylthiosalicylic acid derivatives as anti-tumor carcinoma agents. **Chinese Chemical Letters**, v. 23, n. 10, p. 1141-1144, 2012.

LUO, Y.; ZHANG, S.; LIU, Z.; CHEN, W.; FU, J.; ZENG, Q.; ZHU, H. Synthesis and

antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine moiety. **European journal of medicinal chemistry**, v. 64, p. 54-61, 2013.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.; BARREIRO, E. *A importância da síntese de fármacos. Química Nova*, n. 3, 2001.

MELLO, J.; DONNICI, C.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V.; SOUZA, M.; FERREIRA, M.; CUNHA, A. Heterociclos 1, 2, 3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, p. 569-579, 2006.

ROMAGNOLI, R.; BARALDI, P.; PRENCIPE, F.; BALZARINI, J.; LIEKENS, S.; ESTÉVEZ, F. Design, synthesis and antiproliferative activity of novel heterobivalent hybrids based on imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole and imidazo [2, 1-b][1, 3] thiazole scaffolds. **European journal of medicinal chemistry**, v. 101, p. 205-217, 2015.

SALAR, U.; TAHA, M.; ISMAIL, N.; KHAN, K.; IMRAM, S.; PERVEEN, S.; WADOOD, A.; RIAZ, M. Thiadiazole derivatives as New Class of b-glucuronidase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Karachi, p. 1909-1918, 10 mar. 2016.

SILVA, T. Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica De Uma Nova Série De Derivados Cicloalquil-N-Acilidrazonas: *Análogos de LASSbio-294*. 2012. 256f. Tese (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2012.

TRIGGLE, D. Medicinal chemistry, to pharmacology, calcium channels, and beyond. **Biochemical Pharmacology**, v. 98, p. 335-341, 2015.

VANAJATHA, G.; REDDY, V. High yielding protocol for oxidative dimerization of primary thioamides: a strategy toward 3,5-disubstituted 1,2,4-thiadiazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 2357-2359, 2016.

ZHAO, H.; SHI, Y.; LIU, Y.; LI, C.; XUAN, L.; WANG, P.; ZHANG, K.; CHEN, B. Synthesis and antitumor-evaluation of 1, 3-selenazole-containing 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 24, p. 6577-6579, 2013.

ZHAO, J.; CHEN, B.; SHI, Y.; LIU, Y.; ZHAO, H.; CHENG, J. Synthesis and in vitro antitumor activity of 1,3,4-thiadiazole derivatives based on benzisosenazolone. **Chinese Chemical Letters**, v. 23, p. 817-819, 2012.