

SÍNTESE E ESTUDO PSICOFARMACOLÓGICO DO 5-(4-ISOPROPILFENIL)-3-FENIL-IMIDAZOLIDINA-2,4-DIONA

¹Severino A. Souza (PG), ¹Maria C. R. Brandão* (PG), ¹Jose A. S. Luis* (PQ), ¹Bruna L. Silva (IC), ¹Yuri A. S. Canuto (IC), ¹Petrônio F. Athayde-filho (PQ), ¹Bruno F. Lira (PQ), ²Fabiola L. Carvalho (PG), ²Liana C.S. Morais (PQ).

¹Laboratório de Pesquisa em Bioenergía e Síntese Orgânica (LPBS),

²Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPB, João Pessoa/PB.

Email: mcrbrandao@hotmail.com

Palavras Chave: Sistema Nervoso Central, Imidazolidina e 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona.

Introdução

No final do século XIX, a busca por medicamentos resultou na introdução de substâncias sintéticas na terapêutica e seu uso foi amplamente disseminado. A hidantoína se destaca devido à sua potencialidade como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos (ATHAYDE-FILHO, 2007). Vários são os sistemas de numeração do anel encontrados na literatura, é um heterocíclico pentagonal que apresenta dois átomos de nitrogênio e dois grupos carbonílicos nas posições 1/3 e 2/4 do anel, respectivamente (OLIVEIRA, 2008). Foram investigados os possíveis efeitos farmacológicos do derivado imidazolidínico (**3**) (Figura 1), obtido por meio de síntese orgânica. Os estudos foram realizados sobre o sistema nervoso central (SNC) de camundongos.

Resultados e Discussão

Inicialmente foi obtido o composto (**3**) por meio da síntese Figura 1. O aminoácido (**1**) foi dissolvido sob agitação mecânica em uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. Em seguida foi adicionado o fenilisocianato (**2**) em quantidades equimolares sob agitação. A mistura foi agitada durante 4 horas e em seguida foi acidificada com HCl concentrado até a formação de um precipitado (**3**). O mesmo foi filtrado e refluxado por 2 horas com uma solução aquosa de HCl (6N). O precipitado obtido (**3**) foi recristalizado em uma solução de água destilada/etanol (1:1).

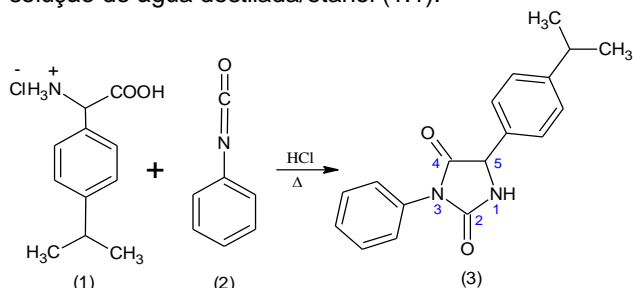


Figura 1: Obtenção do derivado imidazolidínico.

Estudo Farmacológico:

Todos os experimentos foram realizados com camundongos *Swiss* albinos machos, pesando entre 25 - 35 g, com aproximadamente 3 meses de idade. O primeiro passo foi realizar uma triagem farmacológica comportamental para observar os possíveis efeitos do composto (**3**) sobre o SNC. Os animais foram divididos em grupos (n=8) e tratados por via intraperitoneal com veículo (grupo controle) ou composto (**3**) em diferentes

doses (50, 100, 200, 400, 800 e 1600 mg/kg). Eles foram observados aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após os respectivos tratamentos. Os grupos tratados com o derivado imidazolidínico (**3**) apresentaram alterações comportamentais semelhantes às aquelas demonstradas por drogas depressoras do SNC, tais como: ataxia, perda do reflexo de endireitamento, resposta ao toque diminuída, perda dos reflexos corneal e auricular, ambulacção diminuída e sedação. Além disso, nos animais que receberam a dose de 1600 mg/kg do composto (**3**) foram observados tremores, saltos e comportamento de pedalar, possivelmente devido à toxicidade dessa dose elevada. Os mesmos grupos de animais utilizados na triagem foram também utilizados no estudo de toxicidade aguda da droga. O valor da DL₅₀ calculado para o composto (**3**) foi de 1024 mg/kg. No teste do campo aberto, os camundongos foram divididos em quatro grupos de oito animais cada, nos quais foram administrados veículo em diferentes doses (75, 150 e 300 mg/kg), via ip. Uma hora após os respectivos tratamentos, os animais foram colocados individualmente no campo aberto e observados durante cinco minutos. Todas as doses foram capazes de reduzir a atividade exploratória dos camundongos, caracterizada pela redução do número de segmentos cruzados com as quatro patas pelo animal (33,1 ± 5,6; 31,9 ± 9,9 e 20,0 ± 7,1, respectivamente) em relação ao controle (97,5 ± 6,9), bem como o número de ocorrências do comportamento de levantar (2,4 ± 1,3; 0,2 ± 0,05 e 0,3 ± 0,18, respectivamente, vs 11,7 ± 1,5).

Conclusões

Os resultados sugerem que o derivado imidazolidínico 5-(4-isopropilfenil)-3-fenil-imidazolidina-2,4-diona apresenta perfil farmacológico sugestivo de droga depressora do SNC, sendo necessária a realização de outros testes comportamentais para confirmação deste perfil e caracterização do mecanismo de ação dessa substância.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: Capes e CNPq

¹ Athayde-filho, P. F.; Pinho, A. S.; Benedito, R. B.; Luis, J. A.; Morais, L. C. S. L.; Almeida, R. N. **Estudo de atividade antinociceptiva de 3-fenil-5-(4-etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona**. Enap 2007.

² Oliveira, S. M.; Hernandez, M. Z.; Silva, J. B. P.; Lima, M. C. A. **Química Nova**. v. 31, n.º. 3, p. 614 - 622, 2008.