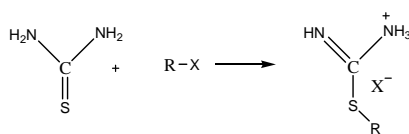


## Introdução

A Óxido Nítrico Sintase induzível (iNOS) é uma proteína da via inflamatória e está relacionada à resistência à insulina. Ela produz NO a partir da conversão de *L*-arginina em *L*-citrulina e é um importante componente do sistema imune inato [1]. A inibição farmacológica da iNOS pode ter efeito benéfico nos casos inflamatórios, choque séptico e de *Diabetes Mellitus 2* (DM2) [2]. Um bloqueador da iNOS bastante estudado é a *S*-metilisotiuréia (SMT), sendo considerado o mais potente e específico descrito até o momento [3], mas ainda não testado quanto à sua influência na resistência à insulina e ao DM2. Este trabalho descreve a síntese de alguns derivados da tiouréia, ou seja, os hidrogenossulfatos de *S*-*X*-isotiuréias, para serem testados quanto à atividade

## Metodologia

A SMT e os demais derivados (1-3) foram sintetizados pela reação da tiouréia com o haleto (ou o álcool) correspondente, como esquematizado abaixo (Figura 1) [4, 5].



\* R = CH<sub>3</sub>(1), C(H)CH<sub>3</sub>(2), e L-mentila (3); X=Cl, Br ou I

Figura 1. Síntese dos derivados da tiouréia

## Resultados e Discussões

A preparação e purificação dos compostos 1 e 2 foram simples obtendo-se rendimentos satisfatórios (76% e 60% respectivamente) e os testes biológicos já estão sendo realizados. Essa preparação requer condições diferentes para cada um dos compostos, devido às diferenças de reatividade e a outros fatores inespecíficos [5]. Os haletos são compostos comerciais, com exceção do haleto de *L*-mentila. Alguns haletos não reagem com a tiouréia, mas é possível a obtenção do produto utilizando-se o álcool correspondente, na presença de ácido bromídrico [5]. Nessas condições, não se obteve o composto desejado no caso do *L*-mentol. Portanto, o composto 3 foi preparado a partir do cloreto de *L*-mentila, obtido pela reação do *L*-mentol com cloreto de tionila através de uma SN<sub>1</sub> [6], e em seguida a adição, *in situ*, da tiouréia. Encontramos algumas dificuldades na purificação de 3, que é inédito, e recristalizações ainda estão sendo testadas. O composto 2, também inédito, foi identificado por seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e espectro de massa. Na Figura 2 tem-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 2.

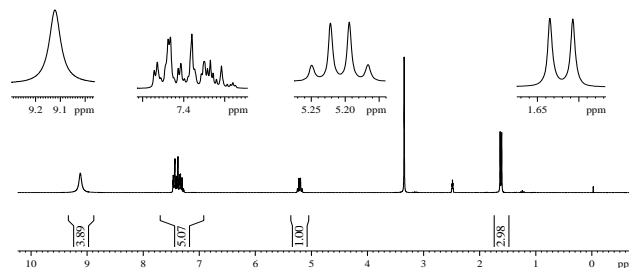


Figura 2. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 2

Os testes iniciais foram realizados utilizando-se a metil-isotiuréia. Altos níveis de NO fazem com que o receptor de insulina IRS-1 seja fosforilado em serina, tornando ineficiente a captação de glicose. Ocorre uma maior liberação de insulina para eliminar o excesso de glicose circulante (diabetes mellitus), levando à resistência à insulina nos tecidos e desencadeando o que chamamos de “Síndrome Metabólica”.

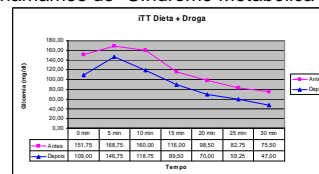


Figura 3. Resistência à insulina.

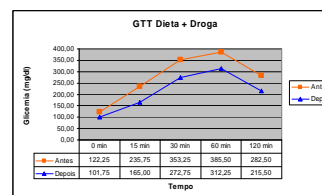


Figura 4. Tolerância à glicose

Na Fig.3 observamos que a resistência à insulina diminui após o tratamento, baixando os níveis de glicose mais rapidamente, e na Fig.4, que os níveis de glicose diminuiram, comparando-se antes e depois (mesmo grupo) do tratamento. O mesmo não acontece quando observamos o grupo tratado apenas com placebo.

Testes realizados no laboratório do Prof. M.J.A.Saad pela pós-graduanda Aleksandra A. Silva.

## Conclusões

A preparação dos compostos não apresentou dificuldades, mas a sua purificação tem sido trabalhosa. Foi possível observar que não há reação da tiouréia com o *L*-mentol conforme descrito na literatura, sendo necessário a preparação do cloreto de mentila. Este estudo também se mostra importante, pois a partir da variação do substituinte R combinada com os testes biológicos se pretende obter novas drogas com um maior potencial de ação e com menores efeitos colaterais.

## Referências

- [1]Bedard S, Marcotte B, Marette A. Biochem J 1997; 325: 487-493.
- [2]Szabó C, Southan GJ, Thiemermann C. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1994; 91: 12472-12476.
- [3]Baumgarten G, Knuefermann P, Schuhmacher G, Vervölgyi V, Rappard J, Dreiner U, Fink K, Djoufack C, Hoefl A, Grohé C, Knowlton AA, Meyer R. Shock 2006; 25: 43-49.
- [4]Johnson TB, Sprague JM. J. Am. Chem. Soc. 1936; 58: 1348.
- [5]Sprague JM, Johnson TB. J. Am. Chem. Soc. 1937; 59: 1837-1840.
- [6] Brian, S. Furniss; Hannaford, Antony J.; Smith, Peter W.G.; Tatchell, Austin R. Vogel's; 5ª edição 1989