

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS  
MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIINFLAMATÓRIA DE 5-BENZILIDENO-  
3-(4-CLOROBENZIL)-TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS**

**Flávia De Toni Uchôa**

**Recife – 2004**

Flávia De Toni Uchôa

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DE  
5-BENZILIDENO-3-(4-CLOROBENZIL)-4-TIOXO-TIAZOLIDIN-2-ONAS**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS  
BIOATIVOS, PARA OBTENÇÃO DO  
TÍTULO DE MESTRE.

Área de Concentração: Química de  
Compostos Bioativos

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Suely Lins Galdino

Recife, 2004

**Uchôa, Flávia De Toni**

**Síntese e avaliação da atividade antiinflamatória de 5-Benzilideno-3-(4-Clorobenzil)-tiazolidina-2,4-dionas / Flávia De Toni Uchôa. – Recife : O Autor, 2004.**

**159 folhas : il., fig., tab., foto.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Biotecnologia de Produtos Bioativos, 2004.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Biotecnologia de produtos bioativos – Planejamento e síntese de fármacos. 2. Tiazolidinas – Avaliação da atividade antiinflamatória. I. Título.**

**547.78:615  
615.31**

**CDU (2.ed.)  
CDD (21.ed.)**

**UFPE  
BC2004-116**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR *FLÁVIA DE TONI UCHÔA* AO **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS**, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM BIOTECNOLOGIA.

DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM 12 DE FEVEREIRO DE 2004 DIANTE DA BANCA EXAMINADORA:

**Dra. GLÓRIA ISOLINA BOENTE PINTO DUARTE**  
**Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE**

**Dra. SUELY LINS GALDINO**  
**Departamento de Antibióticos - UFPE**

**Dra. ANA CRISTINA LEITE**  
**Departamento de Farmácia - UFPE**

Esta obra é dedicada ao meu eterno “paitrocinador”, Ermes De Toni Júnior, porque sua ausência me deu força, e a certeza de sua constante presença me dá coragem para seguir perseguindo meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

A Professora Suely Lins Galdino, do Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela orientação, acolhida, incentivo e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

A Professora Maria do Carmo Alves de Lima, do Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela acolhida, colaboração e incentivo, e pelos valiosos ensinamentos: científicos e de vida.

Ao Professor Ivan da Rocha Pitta, do Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela acolhida, colaboração e incentivo no desenvolvimento deste trabalho.

A Professora Ivone Antônia dos Santos, do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental do Departamento de Antibióticos da UFPE, pela atenção dispensada e grandiosa colaboração na execução dos ensaios biológicos.

À Professora Mônica Camelo Pessoa Azevedo de Albuquerque pelo apoio e realização do estágio de docência na disciplina de Parasitologia.

Aos Professores e Funcionários do Departamento de Antibióticos e do Biotério do Departamento de Antibióticos pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, bem como aos funcionários da Central Analítica do Departamento de Química Fundamental pela atenção e cordialidade dispensadas e pela fundamental ajuda na realização dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear.

A secretária do curso de Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos, Maria Suely Rodrigues Cavalcanti, pela atenção e cordialidade dispensadas e principalmente pelo apoio e incentivo ao longo desta jornada.

Aos colegas do Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos: Ana Maria Souza, Angela Coelho Andrade, Andréa Apolinário, Andréa Lopes, Clécio Henrique, Daniel Tarcísio Pereira, Diana Malta, Érika Souza Vieira, Everaldo Santos, Gérson Paiva, Janaína Rodrigues, Joyce Nunes, Leila Cabral, Maíra Pitta, Manuela Carvalho, Micheline Miranda, Rosa Mourão, Ricardo Moura, Simone Walfrido, e Terezinha Gonçalves, pela acolhida, ajuda e pelas horas agradáveis de convívio.

Ao aluno do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental Aldo César Passilongo da Silva pelo auxílio na execução dos ensaios biológicos, e à aluna de iniciação científica do LPSF, Ana Roberta Aguiar Cañas, pelo prestimoso auxílio tanto durante as sínteses, purificações e ensaios biológicos.

Aos colegas deste Mestrado e aqueles de outros Departamentos que foram companheiros de disciplinas, pelas horas de estudo, pelo auxílio e pelo crescimento que suas convivências proporcionaram.

Aos honestos e sofridos pagadores de impostos, financiadores indiretos do ensino e da pesquisa nesse país, e ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos.

A Deus, porque seus escritos certos por linhas tortas, felizmente me trouxeram até aqui.

E finalmente, àquelas pessoas, que não estão diretamente relacionadas a este trabalho, mas, são a base e o fundamento para que tudo isso fosse possível.

Ao meu grande amor, Adriano Dutra Uchôa e ao fruto desse amor, Gustavo De Toni Uchôa, pelo apoio incondicional, carinho e pela compreensão nos momentos de estresse e ausência.

À minha mãe, Stelita Zanella De Toni, incentivadora, conselheira e amiga e minha irmã e cunhado, Luciana e Gilberto Menoncin, pelas suas presenças nesse momento tão importante.

A toda da minha família recifense, leia-se, José Gláucio, Maria Helena e Fabiana Uchôa, Eduardo, Cristiane e Gabriela Coimbra Esteves, Rodolfo Cursino e Alzira e Leda Dutra, pelo carinho e apoio permanentemente dispensados.



## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>14</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>19</b>
<b>RESUMO</b>	<b>23</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>24</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>26</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>32</b>
<b>2.1 Geral</b>	<b>32</b>
<b>2.2 Específicos</b>	<b>32</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b>	
<b>3.1 Atividade antiinflamatória</b>	<b>34</b>
<b>3.1.1 Inflamação</b>	<b>34</b>
<b>3.1.1.1 Fisiopatologia da resposta inflamatória</b>	<b>35</b>
<b>3.1.1.2 Enzimas envolvidas no metabolismo</b> <b>do ácido araquidônico</b>	<b>39</b>
<b>3.1.1.3 Isoformas da cicloxigenase</b>	<b>41</b>
<b>3.1.1.3.1 Funções fisiopatológicas das enzimas</b> <b>COX-1 e COX-2</b>	<b>46</b>
<b>3.1.2 Fármacos antiinflamatórios</b>	<b>49</b>
<b>3.1.2.1 Antiinflamatórios esteroidais</b>	<b>50</b>
<b>3.1.2.2 Antiinflamatórios não-esteroidais clássicos</b>	<b>52</b>
<b>3.1.2.3 Antiinflamatórios inibidores seletivos</b> <b>da COX-2</b>	<b>57</b>

3.1.2.3.1	Metanossulfanilidas	61
3.1.2.3.2	Ciclos diarilsubstituídos	61
3.1.2.3.3	Di- <i>terc</i> -butil-fenóis	64
3.1.2.3.4	Agentes diversos	65
3.1.2.4	Inibidores da LOX e inibidores duais COX/LOX	66
3.1.2.5	Antiinflamatórios não-esteroidais doadores de óxido nítrico	67
3.2	Planejamento de fármacos	68
3.2.1	Descoberta de novos fármacos	68
3.2.2	Planejamento racional de fármacos	70
3.2.3	Modificações moleculares	72
3.2.3.1	Homologação, quebras em cadeias e transformações cadeia-anel	72
3.2.3.2	Isosterismo e bioisosterismo	73
3.2.4	Planejamento de fármacos antiinflamatórios seletivos à COX-2	76
3.3	Tiazolidinas	79
3.3.1	Tiazolidinas biologicamente ativas	79
3.3.2	Tiazolidinas de ocorrência natural	80
3.3.3	Síntese de tiazolidinas	82
3.3.3.1	Síntese do núcleo tiazolidinônico	83
3.3.3.2	Modificações no anel da tiazolidina -2,4-diona	84
4	PLANEJAMENTO RACIONAL DE TIAZOLIDINAS: POTENCIAIS INIBIDORAS DA COX-2	91

<b>5 SÍNTESE DA SÉRIE 5-BENZILIDENO-3-(4-CLOROBENZIL)</b>	
<b>    TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS</b>	<b>98</b>
<b>    5.1 Objetos de síntese</b>	<b>98</b>
<b>    5.2 Material</b>	<b>99</b>
<b>    5.3 Metodologia</b>	<b>100</b>
<b>5.3.1 Obtenção da tiazolidina-2,4-diona</b>	<b>101</b>
<b>5.3.2 Obtenção da 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona</b>	<b>101</b>
<b>5.3.3 Obtenção da 3-(4-clorobenzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona</b>	<b>102</b>
<b>5.3.4 Obtenção dos ésteres 2-ciano-acrilatos de etila</b>	<b>103</b>
<b>5.3.5 Obtenção dos 5-benzilideno-3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona</b>	<b>105</b>
<b>    5.4 Resultados e discussão</b>	<b>108</b>
<b>5.4.1 Análise espectroscópica</b>	<b>108</b>
<b>5.4.1.1 Caracterização da 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona</b>	<b>110</b>
<b>5.4.1.2 Caracterização da 3-(4-clorobenzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona</b>	<b>111</b>
<b>5.4.1.3 Ésteres 2-ciano-acrilatos</b>	<b>112</b>
<b>5.4.1.4 Caracterização dos compostos 5-benzilideno-3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona</b>	<b>115</b>
<b>6 ATIVIDADE BIOLÓGICA</b>	<b>119</b>
<b>    6.1 Avaliação de efeitos gerais</b>	<b>119</b>
<b>6.1.1 Material</b>	<b>120</b>
<b>6.1.2 Metodologia</b>	<b>120</b>

6.1.3	Resultados e discussão	122
6.2	Avaliação da atividade antiinflamatória	124
6.2.1	Material	125
6.2.2	Metodologia	127
6.2.2.1	Edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter	127
6.2.2.2	Edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter modificado	129
6.2.3	Resultados e discussão	132
6.2.3.1	Edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter	133
6.2.3.2	Edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter modificado	137
6.2.4	Relação qualitativa estrutura-atividade	139
7	CONCLUSÕES	144
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147
9	ANEXOS	159

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HPETE	Ácido 5-hidroperoxi eicosatetraenóico
5-HT	Serotonina; 5-hidroxitriptamina
5-LOX	5-Lipoxigenase
AA	Ácido araquidônico
ADP	Difosfato de adenosina
Arg	Arginina
COX	Cicloxygenase
COX-1	Cicloxygenase-1
COX-2	Cicloxygenase-2
COX-3	Cicloxygenase-3
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ED <sub>40</sub>	Dose eficaz (40%)
EPC	Edema de pata por carragenina
His	Histidina
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória (50%)
IL-1	Interleucina-1
IL-8	Interleucina-8
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LPSF	Laboratório de Palnejamento e Síntese de Fármacos
LTA <sub>4</sub>	Leucotrieno A <sub>4</sub>
LTB <sub>4</sub>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub>	Leucotrieno C <sub>4</sub>
LTD <sub>4</sub>	Leucotrieno D <sub>4</sub>
LTE <sub>4</sub>	Leucotrieno E <sub>4</sub>
LTs	Leucotrienos
m	Múltiplo
NO-NSAIDs	Antiinflamatórios não-esteroidais doadores de óxido nítrico
NSAIDs	Antiinflamatórios não-esteroidais
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde

PAF	Fator de ativação plaquetária
P.F.	Ponto de fusão
PGD <sub>2</sub>	Prostaglandina D <sub>2</sub>
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGF <sub>2</sub>	Prostaglandina F <sub>2</sub>
PGG <sub>2</sub>	Prostaglandina G <sub>2</sub>
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandina H <sub>2</sub>
PGHS	Prostaglandina endoperóxido sintetase
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
PGs	Prostaglandinas
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
P.M.	Peso molecular
R.f.	Razão de frente
RMN	Ressonância magnética nuclear
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucléico mensageiro
s	Singleto
Ser	Serina
SNC	Sistema Nervoso Central
t	Triplete
TNF	Fator de necrose tumoral
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
TXs	Tromboxanos
Tyr	Tirosina
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
Val	Valina

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 3.1:	Biossíntese de eicosanóides a partir do ácido araquidônico (PARENTE e PERETTI, 2003)	40
Esquema 3.2:	Rota de metabolismo do ácido araquidônico com os alvos biológicos dos fármacos antiinflamatórios (FIORUCCI <i>et al.</i> , 2001)	49
Esquema 3.3:	Cinética de inibição da COX-2 proposta por Coopland e colaboradores (1994)	60
Esquema 5.1:	Diagrama de síntese para obtenção dos compostos da série LYS	100
Esquema 6.1:	Representação do experimento para medição do edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter	129
Esquema 6.2:	Representação do experimento para medição do edema de pata induzido por carragenina pelo método de Winter modificado	132

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1:	Conversão do ácido araquidônico em PGG <sub>2</sub> e PGH <sub>2</sub> (SMITH, GARAVITO e DeWITT, 1996)	44
Figura 3.2:	Modelo dos sítios ativos cicloxigenase e peroxidase da COX-1 ovina	45
Figura 3.3:	Dipirona e paracetamol: inibidores da COX-3	46
Figura 3.4:	Hidrocortisona: principal glicocorticóide natural	51
Figura 3.5:	Betametasona e prednisolona: corticosteróides derivados da hidrocortisona	52
Figura 3.6:	Fármacos antiinflamatórios não esteroidais	53
Figura 3.7:	Estrutura cristalina do sítio ativo da COX-1 ovina acetilada pela aspirina (SMITH, GARAVITO e DeWITT, 1996)	54
Figura 3.8:	Fármacos utilizados na prevenção de úlceras gástricas de pacientes tratados com NSAIDs	56
Figura 3.9:	Naproxeno	56
Figura 3.10:	Nimesulida e derivado etiltiazol (N-{6-[(5-etil-1,3-tiazol-2- il)-tio]-1-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-5-il}-metano sulfonamida)	61
Figura 3.11:	Indoxol e fenilbutazona	62



Figura 3.12:	Moléculas com atividade antiinflamatória contendo diferentes anéis centrais: 4,4-dimetil-3-[4-(metilsulfonil)-fenil]-2-fenilciclobut-2-en-1-ona; 4-[2-(4-flúorfenil)-ciclopent-1-en-1-il]-benzenossulfonamida; 2-(4-flúorfenil)-3-[4-(metilsulfonil)-fenil]-tiofeno; 1-(4-flúorfenil)-2-metil-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-1 <i>H</i> -pirrol; 3-[4-(metilsulfonil)-fenil]-4-fenilfurano; 1-(4-flúorfenil)-5-[4-(metilsulfonil)-fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carbonitrila	63
Figura 3.13:	Inibidor seletivo da COX-2, contendo como heterocíclo central o tiazol: (5-(4-flúorfenil)-2-metil-4-[4-(metilsulfonil)-fenil]-1,3-tiazol)	63
Figura 3.14:	Tiazolona di- <i>terc</i> -butil fenol	64
Figura 3.15:	Composto RS 5706700	65
Figura 3.16:	Análogo tiazol da indometacina: 1-(4-clorobenzoil)-5-metóxi-2-metil-3-[[4-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]-metil]-1 <i>H</i> -indol	66
Figura 3.17:	Inibidores da 5-LOX: zileuton e tepoxalin	67
Figura 3.18:	Nitro-aspirina (2-[2-(nitróxi)-etóxi]-etil 2-(acetilóxi)-benzoato	67
Figura 3.19:	Etapas hierárquicas do processo de descobrimento racional de fármacos baseado na abordagem fisiológica: da esquerda para direita, iniciando com a etapa crítica de eleição do alvo terapêutico (BARREIRO, 2002)	71
Figura 3.20:	Nimesulida, flosulida e L 745.337	76
Figura 3.21:	Utilização do bioisosterismo para o planejamento de derivados 1,2-benzodioxolos (RODRIGUES <i>et al.</i> , 2002)	77

Figura 3.22:	Tiazolidinas com atividade antiartrítica e antiinflamatória estudadas por Missbach e colaboradores (1996); Albuquerque e colaboradores (1995) e Vigoritta, e colaboradores (2002)	79
Figura 3.23:	Tiazolidinas com atividade antiinflamatória estudadas por Lesyk e colaboradores (1996) e Horishny e colaboradores (1996)	80
Figura 3.24:	Ferormônio produzido por <i>Nauphoeta cinera</i>	80
Figura 3.25:	Exemplos de produtos naturais contendo anéis tiazolidina, tiazolina ou tiazol	81
Figura 3.26:	Mecanismo geral proposto por Du e colaboradores (2000) para biossíntese das tiazolinas, tiazolidinas e tiazóis	81
Figura 3.27:	Estrutura da penicilina G, demonstrando o núcleo tiazolidínico presente nas penicilinas	82
Figura 3.28:	Núcleo tiazolidínico	82
Figura 3.29:	Preparação da tiazolidina-2,4-diona	83
Figura 3.30:	Mecanismo de N-alquilação da tiazolidina-2,4-diona	84
Figura 3.31:	Condensação de Knoevenagel A) Método para utilizando acetato de sódio; B) Método utilizando $\beta$ -alanina	86
Figura 3.32:	Reação de formação dos ciano-acrilatos	87
Figura 3.33:	Deslocamento químico que promove a ativação do hidrogênio metilênico	88
Figura 3.34:	Mecanismo da condensação de Knoevenagel, que leva a formação de ciano-acrilatos	89

Figura 3.35:	Reação de adição tipo Michael que para formação de tiazolidinas 5-substituídas	89
Figura 4.1:	Estrutura geral LYS, indometacina e sobreposição das duas moléculas	92
Figura 4.2:	Indometacina, tiazolidinas-2,4-dionas com atividade antiinflamatória, RS57067000 e estrutura geral LYS	93
Figura 4.3:	Estrutura da LYS-2, éstres da indometacina seletivos à COX-2 e LYS-4	94
Figura 4.4:	Estrutura do composto LYS-5, comparado com RS57067000	95
Figura 4.5:	Estrutura do composto SM-8849, da tiazolidinadiona sintetizada no LPSF e a estrutura de LYS-3	95
Figura 4.6:	Isosterismo clássico no anel pentagonal tiazolidínico	96
Figura 5.1:	Compostos da série LYS: LYS-2, LYS-3, LYS-4 e LYS-5	98
Figura 6.1:	Representação esquemática e fotografia do pletismômetro manual, montado no LPSF – UFPE e utilizado nos ensaios de determinação da atividade antiinflamatória. A= tanque de medida; B= cilindro de leitura	126
Figura 6.2:	Evolução do edema apresentado pelos grupos teste, controle e padrão	133
Figura 6.3:	Representação gráfica dos percentuais de inibição do edema de pata apresentado pelas substâncias testadas e pela indometacina	135
Figura 6.4:	Evolução do edema de pata nos grupos controle,	

	substâncias LYS-2, LYS-3, LYS-4, LYS-5 e indometacina	138
Figura 6.5:	Comparação entre as estruturas químicas e os percentuais de atividade antiinflamatória exibidos pelos compostos A, B e C (PEREIRA, 2003) e LYS-2, LYS-3 e LYS-5	140
Figura 6.6:	Compostos LYS-2 e LYS-4, assinalando o grupo metóxi em diferentes posições do anel	141
Figura 6.7:	Composto LYS-5, assinalando a presença da amina secundária	142

## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1:	Mediadores do processo inflamatório	36
Tabela 3.2:	Estrutura química e ação de algumas prostaglandinas e leucotrienos	38
Tabela 3.3:	Principais propriedades das isoformas da cicloxigenase humana	42
Tabela 3.4:	Atividade de fármacos anti-inflamatórios [ a) VANE, BAKHLE e BOTTING, 1998 b) LEVAL <i>et al.</i> , 2001]	58
Tabela 3.5:	Biosósteros clássicos e biosósteros não-clássicos (SILVERMAN, 1992; THOMAS, 2003)	75
Tabela 3.6:	Valores de inibição das enzimas COX-1 e COX-2 para diferentes ésteres e amidas da indometacina e amidas do ácido meclofenâmico (KALGUTKAR <i>et al.</i> , 2000)	78
Tabela 5.1:	Material e equipamentos utilizados na síntese e comprovação estrutural dos derivados da série LYS, suas especificações e procedência	99
Tabela 5.2:	Propriedades da tiazolidina-2,4-diona	101
Tabela 5.3:	Propriedades do composto 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-ona	102
Tabela 5.4:	Propriedades do composto 3-(4-clorobenzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona	103
Tabela 5.5:	Benzaldeídos, condições reacionais utilizadas e ésteres 2-ciano-acrilatos obtidos	104
Tabela 5.6:	Propriedades dos ésteres 2-ciano-acrilatos obtidos	105
Tabela 5.7:	Condições reacionais e LYS obtido a partir dos ésteres	

	2-ciano-acrilato	106
Tabela 5.8:	Propriedades dos compostos da série LYS obtidos	106
Tabela 5.9:	Freqüências e intensidade de absorção no infravermelho, em $\text{cm}^{-1}$ , para o composto 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona	110
Tabela 5.10:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , em ppm do composto 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2, 4-diona, em $\text{CDCl}_3$	111
Tabela 5.11:	Freqüências de absorção no infravermelho em $\text{cm}^{-1}$ para 3-(4-clorobenzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona	111
Tabela 5.12:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , e detalhamento do espectro de 3-(4-clorobenzil)-4-tioxo-tiazolidin-2-ona, solvente $\text{DMSO}_d_6$	112
Tabela 5.13:	Freqüências de absorção no IV, em $\text{cm}^{-1}$ (intensidade) para IP-47, IP-48, IP-23 e IP-19	112
Tabela 5.14:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto IP-47, solvente $\text{DMSO}_d_6$	113
Tabela 5.15:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto IP-48, solvente $\text{DMSO}_d_6$	113
Tabela 5.16:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto IP-23, solvente $\text{DMSO}_d_6$	114
Tabela 5.17:	Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}$ , em ppm, J em Hz,	

	e detalhamentos do espectro do composto IP-19, solvente DMSO <sub>d6</sub>	114
Tabela 5.18:	Freqüências de absorção no infravermelho, em cm <sup>-1</sup> (intensidade) para LYS-2,LYS-3, LYS-4 e LYS-5	115
Tabela 5.19:	Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H, em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto LYS-2, solvente DMSO <sub>d6</sub>	116
Tabela 5.20:	Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H, em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto LYS-3, solvente DMSO <sub>d6</sub>	116
Tabela 5.21:	Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H, em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto LYS-4, solvente DMSO <sub>d6</sub>	117
Tabela 5.22:	Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H, em ppm, J em Hz, e detalhamentos do espectro do composto LYS-5, solvente DMSO <sub>d6</sub>	117
Tabela 6.1:	Materiais e equipamentos utilizados na avaliação dos efeitos gerais dos derivados da série LYS, suas especificações e procedência	120
Tabela 6.2:	Efeitos gerais observados em camundongos utilizando- se as substâncias LYS-2, 3, 4 e 5, na dose de 1000 mg/Kg de peso corpóreo	122
Tabela 6.3:	Material e equipamentos utilizados na avaliação da atividade antiinflamatória de derivados da série LYS, suas especificações e procedência	126

Tabela 6.4:	Percentual de inibição do edema de pata apresentado pelas substâncias testadas, no período de uma até seis horas	134
Tabela 6.5:	Percentual de inibição do edema das substâncias LYS-2, LYS-3, LYS-4, LYS-5 e indometacina, apresentados como média aritmética das leituras realizadas durante 6 horas de experimento	135
Tabela 6.6:	Percentual de inibição do edema de pata induzido por carragenina alcançado pelas substâncias LYS-2, 3, 4 e 5 (100mg/Kg) nos tempo 1 e 6 horas	137



## RESUMO

Os fármacos antiinflamatórios não-esteroidais são os mais utilizados no tratamento das doenças inflamatórias e estão entre os mais utilizados no mundo. A maior limitação na utilização dos antiinflamatórios não-esteroidais consiste nos seus efeitos colaterais, incluindo toxicidade gastrointestinal e renal. O mecanismo de ação desses fármacos envolve a inibição da ciclooxigenase e, conseqüentemente, a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Atribui-se a COX-1 (isoforma constitutiva) os efeitos indesejáveis dos antiinflamatórios não-esteroidais, enquanto os efeitos antiinflamatórios são atribuídos a COX-2 (isoforma induzida). Assim, o desenvolvimento de substâncias que inibam seletivamente a COX-2 poderia alcançar uma grande potência antiinflamatória, sem os negativos efeitos colaterais observados nos antiinflamatórios não-esteroidais tradicionais. As tiazolidinas constam em registros científicos como substâncias de importante atividade biológica, inclusive antiinflamatória. Tiazolidinas potencialmente antiinflamatórias com substituintes bezilidenos na posição 5 e um grupamento *p*-clorobenzil na posição 3 foram planejadas e sintetizadas através da rota sintética que partiu da tiazolidina-2,4-diona e do cloreto de 4-cloro-benzila, que foram reagidos em meio básico obtendo-se o composto 3- (4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona, o qual sofreu uma reação de tionação com P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> formando 3- (4-cloro-benzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona. Paralelamente, sintetizaram-se os ésteres 2-cianoacrilato de etila, através da reação entre aldeídos substituídos e cianoacetato de etila. Posteriormente, através de uma reação de adição de Michel, os ésteres 2-cianoacrilatos de etila foram reagidos com 3- (4-cloro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona ou 3- (4-cloro-benzil)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona, obtendo-se os compostos finais 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona [**LYS-2**], 5-(1'-bifenil-4-il-metileno)- 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona [**LYS-3**], 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)- 3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-diona [**LYS-4**] e 3-(4-cloro-benzil)-5-(1*H*-indol-3-il-metileno)-4-tioxi-tiazolidin-2-ona [**LYS-5**] que tiveram suas estruturas comprovadas através de espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. A atividade antiinflamatória de [**LYS-2**; **LYS-3**; **LYS-4** e **LYS-5** (50 mg/Kg i.p.)] foi avaliada através do edema de pata induzido por carragenina, demonstrando atividades de 38,75; 40,64; 61,23 e 58,96%, respectivamente.

## ABSTRACT

Nonsteroidal antiinflammatory drugs are the most used in the treatment of inflammatory disease and are among the most widely used drugs. The mayor limitation of using nonsteroidal antiinflammatory drugs consists of their side-effects, including gastrointestinal and renal toxicity. The mechanism of action of this drugs involves the inhibition of cyclooxygenase, and consequently, the conversion of arachidonic acid into prostaglandins. The undesirable side-effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs are attributed to the inhibition of COX-1 (constitutive isoform), whereas the anti-inflammatory effects are attributed to COX-2 (inducible isoform). Thus, the development of drugs that selectively inhibits the COX-2 could have great anti-inflammatory potency without the negative side-effects observed with traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs. Thiazolidines appears in scientific papers as substances in great biological activity, including anti-inflammatory. Potentialy anti-inflammatory thiazolidines 5-benzylidene substituted and a *p*-chlorobenzyl group in the 3-position were planned and synthesized through the synthetic route which used the thiazolidine-2,4-dione and the 4-chlorobenzyl chloride that had been reacted in a basic mean, resulting in 3-(4-chloro-benzyl)-thiazolidina-2,4-dione compound, which suffered a tiation with P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, forming 3- (4-chloro-benzyl)-4-thioxo-thiazolidin-2-one. In Parallel, it was synthesized the esthers ethyl 2-cyane-acrilate though the reaction between substituted aldehydes and ethyl cyaneacetate. After this, through the Michel's addition reaction, the esthers ethyl 2- cyane acrilates were reacted with 3-(4-chloro-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione or 3- (4-chloro-benzyl)-4-thioxo-thiazolidin-2-one, forming the final compounds 5-(3-bromo-4-methoxy-benzylidene)-3-(4-chlorobenzyl)-thiazolidine-2,4-dione **[LYS-2]**, 5-(1-1'-biphenyl-4-il-methylene)- 3-(4-chlorobenzyl)-thiazolidine-2,4-dione **[LYS-3]**, 5-(5-bromo-2-methoxy-benzylidene)- 3-(4-chlorobenzyl)-thiazolidine-2,4-dione **[LYS-4]** and 3-(4-chlorobenzyl)-5-(1*H*-indol-3-il-methylene)-4-thioxo-thiazolidin-2-one **[LYS-5]** which had their structures confirmed through the infrared spectroscopy and hydrogen nuclear magnectic ressonance. The antiinflammatory activity of **[LYS-2; LYS-3; LYS-4 e LYS-5** (50 mg/Kg i.p.)] was evaluated through the carreggenin induced paw edema, showing activities of 38.75, 40.64, 61.63 and 58.96%, respectively.