

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

5-BENZILIDENO-3-BENZIL-TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS:

**Síntese, propriedades físico-químicas, caracterização estrutural
e avaliação biológica**

JULIANA CRUZ DA SILVA

RECIFE-2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS
5-BENZILIDENO-3-BENZIL-TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS:
Síntese, propriedades físico-químicas, caracterização estrutural
e avaliação biológica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, na área de concentração Farmacologia, Fisiologia e Química Medicinal.

ORIENTADOR:

Profº Drº Ivan da Rocha Pitta

CO-ORIENTADORA:

Profª Drª Lúcia Fernanda Cavalcanti da Costa Leite

RECIFE-2008

Silva, Juliana Cruz da

Desenvolvimento de novos agentes antiinflamatórios 5-benzilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-dionas: síntese, propriedades físico-químicas, caracterização estrutural e avaliação biológica / Juliana Cruz da Silva. – Recife: O Autor, 2008.

110 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Ciências Biológicas, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Farmacologia 2. Antiinflamatório I. Título.

615.31 CDD (22.ed.)

UFPE/ CCB – 2010- 070

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

REITOR

Profº Drº. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Profº Drº. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Profº Drº. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profª. Drª. Ângela Maria Isidoro de Farias

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profª. Drª. Sílvia Regina Arruda de Moraes

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Profª. Drª. Suely Lins Galdino

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

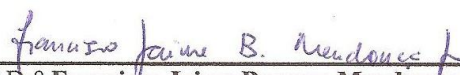
Profª. Drª. Maria Tereza dos Santos Correia

COMISSÃO EXAMINADORA

**“DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS
5-BENZILIDENO-3-BENZIL-TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS: Síntese,
propriedades físico-químicas, caracterização estrutural e avaliação biológica”.**

TITULARES


Prof^o Dr^o **Ivan da Rocha Pitta** – (Orientador/UFPE)


Prof^o Dr^o **Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior** – (UFPB)


Prof^a Dr^a **Teresinha Gonçalves da Silva** – (UFPE)

iv

*“Quanto mais envelheço, mais acredito na
lei pela qual florescem o lírio e a rosa.”*

(Johann Wolfgang Von Goethe)

Aos meus pais Alberto Luiz da Silva e Edilene Cruz da Silva.

Ao meu irmão Felipe Luiz Cruz da Silva.

Ao meu sobrinho Luiz Felipe.

Ao meu companheiro Leônidas Américo da Silva.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que me deu saúde e sabedoria para realização deste trabalho.

Ao professor Ivan da Rocha Pitta do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF/GPIT do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade concedida para desenvolver este trabalho;

A professora Suely Lins Galdino do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – LPSF/GPIT do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade concedida para o desenvolvimento deste trabalho.

A professora e amiga Maria do Carmo Alves de Lima pela oportunidade concedida, sua maneira carinhosa de ensinar e incentivar nos momentos mais precisos e não precisos.

A professora Teresinha Gonçalves da Silva pela orientação na avaliação biológica, assim como, o apoio nos momentos de dúvidas.

A Adenilda Eugênia de Lima, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, pela paciência e disponibilidade durante o curso.

A todos os amigos do Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF/GPIT) do Departamento de Antibióticos (UFPE), em especial a Andrea Cristina Apolinário da Silva, Luiz Carlos Apolinário da Silva, Micheline Miranda da Silva, Ricardo Olímpio Moura, Aracelly de França Luis, Manuela dos Santos Carvalho, Breno Moacir de Albuquerque, Anekécia Lauro da Silva, Luíza Daniele e Sandra Botelho, pelos momentos de alegria e companheirismo.

As queridas amigas e colegas de turma Maria Andréa de Souza, Rafaella Michele Miranda, Juliana Kelle de Andrade Lemoine Neves e Fernanda Andrade César pelos momentos vividos nas disciplinas cursadas, assim como, nos momentos de alegria e tristeza.

Aos amigos que me ajudaram na atividade biológica, em especial Maria Juliana Dantas de Paula e Tiago Bento Oliveira.

Ao amigo Cleiton Diniz Barros que me acompanhou desde o início do curso, pela força nos momentos de dificuldades e sucesso, alegrias e tristezas.

A Ricardo Oliveira e Eliete Barros, da Central de Química Analítica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) pela realização dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio;

A todos os meus familiares que sempre me apoiaram em especial a minha tia Elineide Pereira Cruz.

A todos, que de alguma forma, contribuíram de maneira direta ou indireta para minha formação acadêmica e concretização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ESQUEMAS	xv
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvii
RESUMO	xix
ABSTRACT	xx
1-INTRODUÇÃO	21
2-OBJETIVOS	25
2.1- Objetivo geral	25
2.2- Objetivos específicos	25
3- REVISÃO DA LITERATURA	27
3.1- INFLAMAÇÃO: Aguda e Crônica	27
3. 2- Doenças Relacionadas com a Inflamação Aguda e Crônica	28
3.3- Principais Mediadores Envolvidos no Processo Inflamatório	30
3.3.1- Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)	30
3.3.2- Eicosanóides provenientes do Ácido Araquidônico	31
3.3.3- Óxido Nítrico (NO)	33
3.3.4- Fator de Transcrição Nuclear κ B	35
3.4- ANTIINFLAMATÓRIOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA	36
3.4.1- Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINES)	37
3.4.2- AINES não seletivos da COX	38

3.4.3- AINES Seletivos da COX-2	40
3.4.4- Inibidores Duais COX/LOX	42
3.5- A CONTRIBUIÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS	43
3.5.1- Tiazolidinadionas ou Tiazolidina-2,4-diona: Estrutura, Obtenção e Reatividade	45
3.5.2- Atividade Antiinflamatória das Tiazolidinas como Ativadoras dos PPARs	47
4 - OBTENÇÃO DOS DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS	55
4.1 - MATERIAL	55
4.1.1 - Equipamentos	55
4.1.2- Reagentes e Solventes	56
4.2- METODOLOGIA	57
4.2.1- Síntese da tiazolidina-2,4-diona	57
4.2.2- Método Geral de Síntese dos Derivados 3-(2-bromo-benzil)- tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-54) e 3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4- diona (LPSF/GQ-56)	58
4.2.3- Método Geral de Síntese dos Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)	59
4.2.4- Método Geral de Síntese dos Derivados Tiazolidínicos (LPSF/GQ)	60
4.2.4.1- 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-92)	61
4.2.4.2- 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina- 2,4-diona (LPSF/GQ-113B)	61

4.2.4.3- 3-(2-bromo-benzil)-5-(3,4-dicloro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-114)	61
4.2.4.4- 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-118)	62
4.2.4.5- 5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57)	62
4.2.4.6- 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-59)	63
4.2.4.7- 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-60)	63
4.2.4.8- 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-61)	63
4.2.4.9- 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF-GQ-62)	64
4.2.4.10 - 3-(3-flúor-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-64)	64
5 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DOS DERIVADOS TIAZOLIDINÔNICOS (LPSF/GQ)	66
5.1- Modelo do Air-pouch Inflamatório Induzido por Carragenina	66
5.2- Metodologia	67
5.3- Resultados e Discussão	69
6- CONCLUSÕES	76
7- PERSPECTIVAS	79
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
9- ANEXOS	101

Anexo 1- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-57	101
Anexo 2- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-59	101
Anexo 3- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-60	102
Anexo 4- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-61	102
Anexo 5- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-62	103
Anexo 6- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-64	103
Anexo 7- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-92	104
Anexo 8- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-113B	104
Anexo 9 - Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-114	105
Anexo 10- Espectro de RMN ^1H do derivado LPSF/GQ-118	105
Anexo 11- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-57	106
Anexo 12- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-59	106
Anexo 13- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-60	107
Anexo 14- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-61	107
Anexo 15- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-62	108
Anexo 16- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-64	108
Anexo 17- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-92	109
Anexo 18- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-113B	109
Anexo 19- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-114	110
Anexo 20- Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-118	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Artrite reumatóide nas mãos	29
Figura 2 -	Isoformas da óxido nítrico sintase	34
Figura 3 -	Salicilina, Ácido salicílico e Ácido acetilsalicílico	37
Figura 4 -	Seletividade dos antiinflamatórios COX-2	40
Figura 5 -	AINES seletivos COX-2	41
Figura 6 -	Inibidores duais COX/LOX	42
Figura 7 -	Estrutura do Licofelone	43
Figura 8 -	Anéis pentagonais com atividade biológica	44
Figura 9 -	Tiazol	44
Figura 10 -	Tautomerismo da tiazolidina-2,4-diona	45
Figura 11 -	Tiazolidinas hipoglicemiantes	48
Figura 12 -	Derivado LPSF/HQ sintetizado por Lima e colaboradores (1998) com atividade analgésica	50
Figura 13 -	Tiazolidinas antiinflamatórias sintetizadas por Santos e colaboradores em 2005	50
Figura 14 -	Derivado 5-(4-metóxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) com atividade hipoglicemiante e hipolipidêmica	51
Figura 15 -	Derivado 5-(4-metil-sulfonil-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-23)	51
Figura 16 -	Figura 16 – LPSF/GQ como agonista do PPAR-γ (Leite et al., 2007)	52
Figura 17 -	Composto LPSF/SF-13 (roxo) sobreposto a roziglitazona (azul) no estudo de “docking”	52

Figura 18 -	Formação da ligação de hidrogênio do composto LPSF/GQ-24 (azul) e o GW 409544 (verde) no sítio ativo do PPAR	53
Figura 19 -	Estrutura dos intermediários 3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-54), 3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-56)	58
Figura 20 -	Estrutura geral dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)	59
Figura 21 -	Formação do bolsão de ar inflamatório e administração de 1 ml de carragenina (1%)	68
Figura 22 -	Coleta do exudato inflamatório	68
Figura 23 -	Estruturas químicas dos derivados LPSF/GQ-57, LPSF/GQ-60, LPSF/GQ-92 e LPSF/GQ-113B	70
Figura 24 -	Derivado 5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57)	71
Figura 25 -	Análogos da série 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona	72
Figura 26 -	Compostos 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-92) e 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-fenilimino-3-propil-tiazolidina-2,4-diona	72
Figura 27 -	Composto 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-113B)	73
Figura 28 -	Substituição do grupamento benzílico nos derivados da série 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona	74

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 -	Cascata do ácido araquidônico	32
Esquema 2 -	Expressão dos mediadores Inflamatórios pelo NF-kB	36
Esquema 3 -	Obtenção da tiazolidina-2,4-diona	45
Esquema 4 -	Reação de N-alquilação da tiazolidina-2,4-diona	46
Esquema 5 -	Reação de Condensação da tiazolidina-2,4-diona	46
Esquema 6 -	Rota sintética dos derivados das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ)	57
Esquema 7 -	Mecanismo de N-alquilação dos derivados da série 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona	59
Esquema 8 -	Mecanismo de adição de Michael dos derivados da série 5-benzilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ).	60

LISTA DE TABELAS GRÁFICOS

Tabela 1 -	Doença inflamatória crônica relacionada com a forma de câncer de acordo com dados epidemiológicos	28
Tabela 2 -	Mediadores Inflamatórios Relacionados com as Enfermidades	30
Tabela 3 -	Inibidores não seletivos para as cicloxigenases	39
Tabela 4-	Atividade antiinflamatória apresentada pelos derivados das séries LPSF/GQ	69
Gráfico 1 -	Resultados observados na dose de 3 mg/Kg	71
Gráfico 2 -	Resultados observados em doses de 0,03 mg/Kg, 0,3 mg/Kg, 3 mg/Kg e 30 mg/Kg	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Antiinflamatórios não esteróidais
CCD	Cromatografia em camada delgada
° C	Graus Celsius
cNOS	Óxido nítrico sintase constitutiva
COX	Cicloxigenase
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
GPIT	Grupo de Pesquisa em Inovação Terapêutica
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LPSF	Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos
LOX	Lipoxigenase
m	Mutipleto
NGF	Fator de crescimento nervoso
NOS	Óxido nítrico sintase
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
PPAR	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma
P.A.	Para análise
Rdt.	Rendimento
Rf.	Razão de frente
RMN¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SN₂	Substituição nucleofílica de segunda ordem
t	Tripleto
TNF	Fator de necrose tumoral

RESUMO

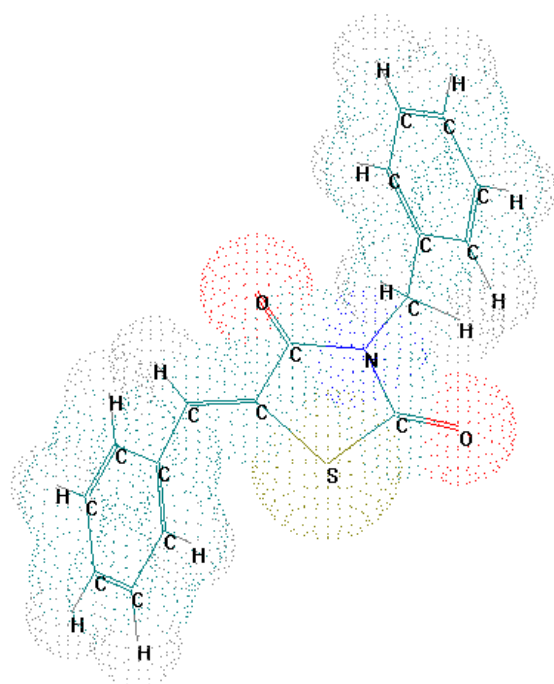
A necessidade de novos fármacos antiinflamatórios com menos efeitos adversos direcionam estudiosos a intensificar as pesquisas para a descoberta de novos compostos. As tiazolidinas-2,4-dionas são substâncias promissoras devido aos efeitos antiinflamatórios via PPAR γ . Assim, dando continuidade aos trabalhos realizados no Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos (LPSF/GPIT/UFPE), foram sintetizados dez novos compostos das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ). Partindo-se da tiazolidina-2,4-diona, os derivados sintetizados foram obtidos por reações de N-alkilação, na posição 3 da tiazolidina-2,4-diona, e por reações de Michael, na posição 5 do núcleo. Os rendimentos da última etapa de síntese variaram entre 31 e 77%. As estruturas químicas dos compostos sintetizados foram devidamente comprovadas por RMN 1H e Infravermelho. A atividade antiinflamatória foi avaliada pelo modelo do air-pouch induzido por carragenina de sete compostos sintetizados. Os percentuais de inibição da resposta inflamatória variaram entre 24 e 66% (3 mg/kg; v.o.). Os compostos 3-(3-flúor-benzil)-5-(metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona, 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazoldina-2,4-diona, 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona e 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazoldina-2,4-diona apresentaram percentuais de inibição migratória leucocitária superior a 50%, na dose de 3 mg/kg. O derivado 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazoldina-2,4-diona apresentou maior atividade de inibição da migração celular (58%) que o composto 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (24%) na mesma dose. O composto 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona demonstrou ser o mais ativo dentre os testados apresentando 66% de inibição da migração celular. Os compostos mencionados possuem caráter inibidor da resposta inflamatória induzida por carragenina revelando a potencial ação antiinflamatória dos derivados das tiazolidinas-2,4-dionas 3,5-dissubstituídos.

Palavras-Chave: Tiazolidina -2,4 – diona, Inflamação, Air – pouch

ABSTRACT

The need for new anti-inflammatory drugs with fewer side effects directed researchers to intensify the search for the discovery of new compounds. The thiazolidine-2,4-dione are promising because of anti-inflammatory effect via PPAR γ . Thus, were synthesized, by Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF / GPIT / UFPE), 10 new compounds of the series 5-benzylidene-3-(2-bromo-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione (LPSF / GQ) and 5-benzylidene-3-(3-fluor-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione (LPSF / GQ). Start by thiazolidine-2,4-dione, the derivatives were synthesized by N-alkylation reaction at position 3 and Michael addition at position 5 of the thiazolidine-2,4-dione. The yields of the last stage ranged between 31 and 77%. The chemical structures of the compounds were duly attested by RMN¹H and Infrared spectroscopy. The anti-inflammatory activity was evaluated by carrageenan-induced air pouch model of 7 compounds synthesized. The percentual inhibition of the inflammatory response ranged between 24 and 66% (3 mg / kg; vo). The compounds 3-(3-fluor-benzyl)-5-(methylsulfonyl-benzylidene)-thiazolidine-2,4-dione, 5 - (5-bromo-2-methoxy-benzylidene)-3-(3-fluor-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione, 3 - (2 - bromo-benzyl) - 5 - (4-methoxy-benzylidene) - thiazolidine-2,4-dione e 5-(5-bromo-2-methoxy-benzylidene) - 3 - (2-bromo-benzyl) - thiazolidine - 2,4-dione showed inhibition of migration leukocyte than 50% at a dose of 3 mg / kg. The derivative 5 - (5-bromo-2-methoxy-benzylidene) - 3 - (3-fluor-benzyl) - thiazolidine-2,4-dione showed higher activity of inhibition of cell migration (58%) than the compound 5-(3-bromo-4-methoxy-benzylidene)-3-(3-fluor-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione (24%) in the dose equivalent. The compound 5-(5-bromo-2-methoxy-benzylidene)-3-(2-bromo-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione proved to be the most active among the tested showed 66% inhibition of cell migration. The compounds mentioned have character inhibitor of inflammatory response induced by carrageenan revealing a potential anti-inflammatory action of thiazolidine-2,4-dione 3,5-disubstituted.

Key-Words: Thiazolidine – 2,4 – dione, Inflammation, Air - Pouch



Introdução

1-INTRODUÇÃO

O processo inflamatório está presente em inúmeras patologias. Entre elas, merece destaque a artrite reumatóide, pancreatite aguda e câncer. Esta última pode ser originada pela evolução de uma inflamação crônica que gera contínuos danos teciduais provocando, dessa forma, alterações no DNA.

Apesar da inflamação ser um processo importante envolvido na defesa do organismo, freqüentemente está relacionado a estímulos dolorosos e crônicos havendo a necessidade de tratamento terapêutico. Os antiinflamatórios não-esteróideais (AINES) são fármacos freqüentemente utilizados para reduzir os sintomas associados aos estímulos inflamatórios. No entanto, o grande número de efeitos colaterais provocados pelos mesmos faz com que a pesquisa farmacêutica enfrente grandes desafios.

Nos anos de 1990, os inibidores seletivos da COX-2 se tornaram os medicamentos mais largamente utilizados para doenças inflamatórias, visto que, apresentavam menores efeitos adversos. Todavia, as perspectivas sob essa classe de AINES foi bastante questionada devido aos efeitos colaterais cardiovasculares provocados pelos coxibs (BARREIRO et al., 2002; ARAÚJO et al., 2005)

Dessa forma, a necessidade da Química Medicinal na busca por novos fármacos antiinflamatórios se traduz em inúmeros estudos. Nesse contexto, a síntese e avaliação biológica de diversos compostos heterocíclicos com propriedades antiinflamatórias representa alternativas de terapias mais eficazes.

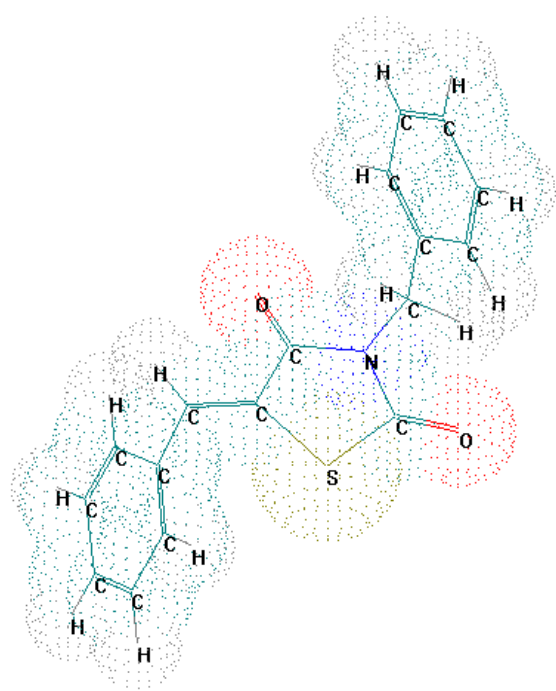
Dentre as substâncias que estão sendo ativamente investigadas como possíveis fármacos antiinflamatórios merecem importantes destaque as tiazolidinas-2,4-dionas. Esses heterocíclicos pentagonais de amplo espectro e

grande reatividade química podem representar à indústria farmacêutica uma saída para as restrições advindas dos AINES.

Recentes estudos têm demonstrado o núcleo tiazolidínico revelador de efeitos antiinflamatórios pela ativação de PPAR γ . Isso é devido à modulação que este exerce sob os mediadores inflamatórios, como TNF- α , iNOS, prostanoídes e o fator de transcrição nuclear κ B.

O Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF/GPIT/UFPE) do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco têm desenvolvido importantes sínteses de compostos tiazolidínicos com atividade antiinflamatória (COUTO, 2006; PEREIRA, 2007; MAGALHÃES, 2007).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo a síntese e a avaliação da atividade antiinflamatória de novas moléculas derivadas da tiazolidina-2,4-diona a fim de contribuir com a diminuição das limitações provocadas pelos AINES tradicionais.



Objetivos

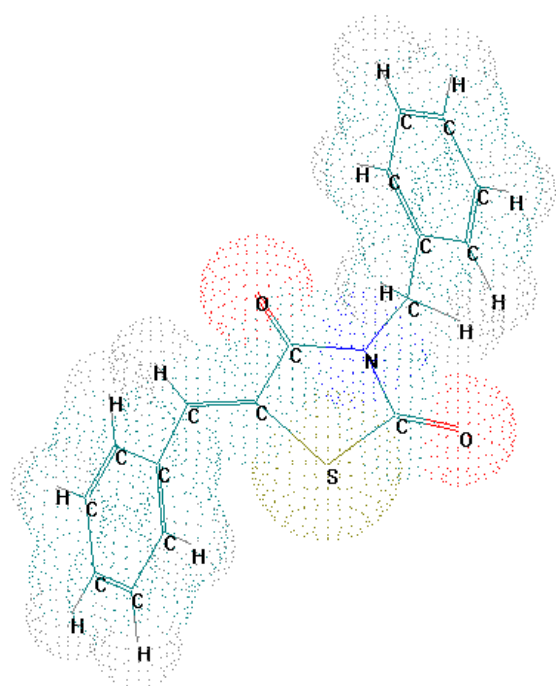
2-OBJETIVOS

2.1- Geral

Obter novos compostos derivados da tiazolidina-2,4-diona 3-5-dissubstituídas com potencial atividade antiinflamatória, com a finalidade de contribuir com a pesquisa farmacêutica na busca de novos compostos com menores efeitos adversos.

2.2-Específicos

- Sintetizar novas moléculas das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) através da modificação molecular, partindo de uma tiazolidina-2,4-diona;
- Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados por métodos espectroscópicos, tais como infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio;
- Avaliar a atividade antiinflamatória *in vivo* dos compostos sintetizados através do protocolo experimental do air-pouch;



Revisão da Literatura

3-REVISÃO DA LITERATURA

3.1-INFLAMAÇÃO: Aguda e Crônica

Inflamação é um processo complexo que é manifestado por componentes celulares em resposta local de um tecido ao dano ou à infecção (ROITT et al., 2003; OZDOL e MELLI, 2004). O processo inflamatório foi caracterizado há mais de 2000 anos por quatro sinais de acordo com Celsus: rubor, edema, dor, calor e perda da função (ZANINI e OGA, 1994; BELIZÁRIO, 2006).

No estágio inicial da inflamação os neutrófilos são as primeiras células a migrarem para os locais inflamados por meio da sinalização de moléculas produzidas por macrófagos. Essa resposta inicial a lesão tecidual é denominada reação inflamatória aguda. Diferentemente, quando a resolução da inflamação é desregulada, a tendência é a evolução para uma inflamação denominada de crônica. Nesta, há a predominância de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos que variam de morfologia. Macrófagos com ativação persistente podem ocasionar contínuos danos teciduais e, desta forma, a evolução de uma inflamação crônica para uma neoplasia maligna (MANTOVANI e BALKWILL, 2001; LU et al., 2006).

Ainda de acordo com Mantovani e Balkwill (2001), e Lu e colaboradores (2006), no início de 1863, Virchow relatou que o câncer tende a ocorrer em locais onde se tem uma inflamação crônica. Recentemente, os estudos mostram que a inflamação aguda é responsável pela regressão do câncer. No entanto, a epidemiologia indica que doenças nas quais persiste a inflamação crônica estão frequentemente associadas com uma maior probabilidade de ocorrência de câncer (Tabela 1).

Além disso, os mediadores inflamatórios como espécies reativa de oxigênio, prostaglandinas, fator de transcrição nuclear (NF- κ B) e citocinas pró-

inflamatórias, são moléculas que têm funções duais com relação ao câncer e a inflamação (CUI et al., 2006; MÉRIC et al., 2006).

Tabela 1 – Doença inflamatória crônica relacionada com a forma de câncer de acordo com dados epidemiológicos.

Doença Inflamatória	Forma de câncer relacionada
Colites e Doença de Crohn	Colorectal
Gastrite provocada pela infecção de <i>Helicobacter pylori</i>	Adenocarcinoma
Hepatite crônica provocada pelo vírus da hepatite B e C	Carcinoma hepatocelular
Infecções por papilomavírus	Genitais
Esquistossomose	Câncer de bexiga
Esofagite	Esofageal
Pancreatite	Pâncreas
Ovarite	Ovário
Prostatite crônica	Próstata

MANTOVANI e BALKWILL, 2001; PINNA et al., 2004; Lu et al., 2006

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias para tratamento de doenças que envolvem inflamação crônica pode beneficiar uma prevenção eficaz contra o câncer derivado de inflamações crônicas.

3. 2- Doenças Relacionadas com a Inflamação Aguda e Crônica

A resposta inflamatória está presente em inúmeras enfermidades. Além da inflamação crônica ser um ponto chave para a evolução de um neoplasia maligna, a pesquisa tem se voltado para a inflamação presente no câncer. Isso se deve ao fato da resposta inflamatória se apresentar de forma bastante considerável sendo responsável por sérios impactos na qualidade de vida de pelo menos 70 a 100% desses pacientes (TSENG et al., 2006; SCHUBERT et al., 2007).

Entre outras doenças, a pancreatite aguda e a artrite reumatóide também merecem destaque, visto que envolvem altos índices de complicações juntamente com a alta expressividade da inflamação. Indicada como um dos principais problemas de saúde, uma vez que 80% dos casos são causados pelo alcoolismo, a pancreatite aguda pode se manifestar sob forma grave, com altos índices de mortalidade. A doença sob forma grave está vinculada à intensidade do dano tecidual de forma proporcional com a resposta inflamatória e elevado grau de dor (MACHADO et al., 2002; YAMANARI et al., 2007).

A artrite reumatóide (Figura 1) se manifesta pela inflamação aguda e crônica que atinge milhões de pessoas no mundo. Sua progressão é em geral associada a uma inflamação crônica de articulações de braço, perna e dedos. O tratamento não adequado pode desencadear a destruição de cartilagem e ossos e até paralisar o membro afetado. Dessa forma, o fator de morbidade é elevado piorando a qualidade de vida desses indivíduos (BEZERRA et al., 2001; MAZUMDER et al., 2003; BELIZÁRIO, 2006).



Figura 1 – Artrite reumatóide nas mãos

Assim, as doenças que envolvem o processo inflamatório se tornam alvo de grande interesse de solução. Os mecanismos que se encontram presentes na resposta inflamatória são de grande atratividade para o desenvolvimento de novas drogas. Porém, os mecanismos que fazem parte da cascata inflamatória não estão totalmente elucidados (WILLOUGHBY et al., 2000)

3.3 – Principais Mediadores Envolvidos no Processo Inflamatório

Além de outros mecanismos, o processo inflamatório é determinado pela migração de leucócitos polimorfonucleares que é desencadeado por diferentes tipos de mediadores químicos (OZDOL e MELLI, 2004; MAENG et al., 2006).

Entre esses mediadores se destacam a participação das citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), os eicosanóides provenientes do ácido araquidônico, o óxido nítrico e o fator de transcrição nuclear κ B. Essas substâncias têm papel fundamental na intervenção no câncer, pancreatite aguda e artrite reumatóide (Tabela 2).

Tabela 2 – Mediadores Inflamatórios Relacionados com as Enfermidades

Doença	Principais Mediadores	Referência Bibliográfica
Câncer	TNF – α	MANTOVANI e BALKWILL, 2001
	COX – 2	GREGOR et al., 2005; LU et al., 2006; MERIC et al., 2006; XU et al., 2007
	Óxido nítrico	LU et al., 2006
	NF- κ B	LU et al., 2006; SUNG et al., 2006
Artrite Reumatóide	TNF – α	KIM et al., 2007; RABINOVICH, 2000
	COX – 2	RIOJA et al., 2000; PARK et al., 2006
	Óxido nítrico	RIOJA et al., 2000
	NF- κ B	RABINOVICH, 2000; ABBAS e LICHTMAN, 2005
Pancreatite Aguda	TNF – α	ROSA et al., 2004; YAMANARI et al., 2007

3.3.1 – Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

De acordo com Wigley e Kaiser, 2003, as citocinas são proteínas secretadas por células que têm funções importantes na ativação e no regulamento de outras células e tecidos que fazem parte do processo inflamatório e respostas imunes. Podem ser classificadas em grupos que são baseados na atividade e nas células que são produzidas. Estes grupos incluem as interleucinas (IL), interferons, fatores de transformação de crescimento,

fatores inibidores de migração, quimiocinas e fatores de necrose tumorais (TNFs).

Evidenciando efeitos locais e sistêmicos, as citocinas estão amplamente envolvidas na inflamação. Entre as citocinas pró-inflamatórias prevalecem a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 8 (IL-8) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF).

O Fator de Necrose Tumoral se sobressai diante das outras citocinas pró-inflamatórias, uma vez que há uma elevada expressão na progressão de um vasto número de doenças inflamatórias como a artrite reumatóide e pancreatite aguda (PINNA et al., 2004).

Considerado como protótipo da citocina pró-inflamatória, devido ao fato da capacidade de iniciar a cascata de ativação de outras citocinas como a IL-1, IL-6 e IL-8, o TNF também pode ser chamado de TNF- α por razões históricas e para distingui-lo do TNF- β , intimamente relacionado (ABBAS e LICHTMAN, 2005; CECCON e VAZ, 2004).

Segundo Kraychete e colaboradores (2006), o TNF- α pode ser liberado por diversas células, como os macrófagos, e regular a expressão da cicloxigenase e da óxido nítrico sintase (NOS).

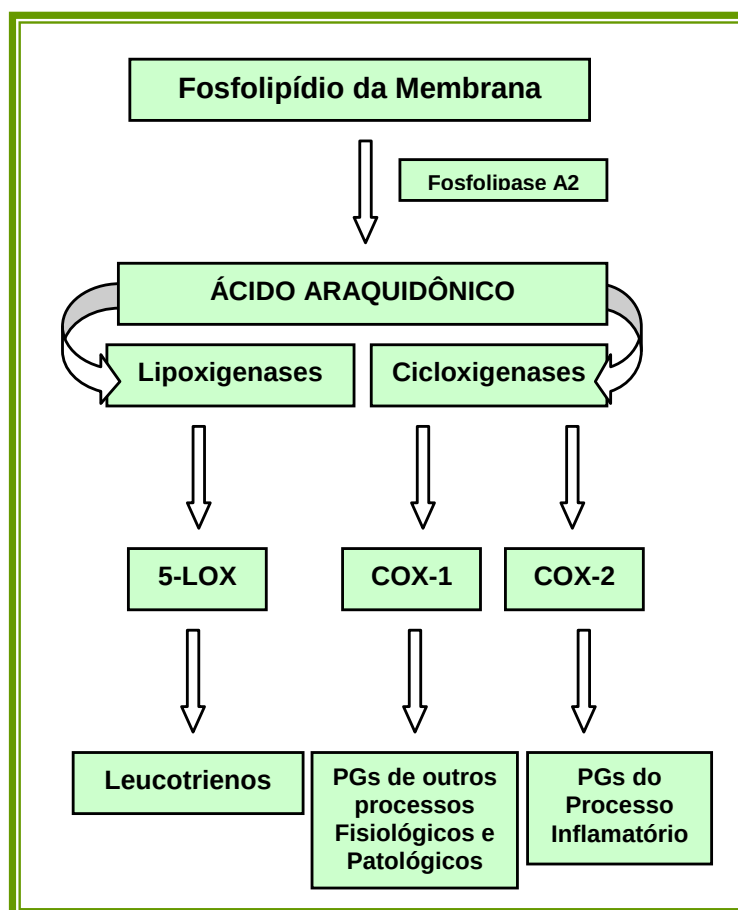
3.3.2 – Eicosanóides provenientes do Ácido Araquidônico

Derivados da biotransformação do ácido araquidônico, os eicosanóides constituem a família de mediadores inflamatórios mais frequentemente investigados (CHEN et al., 2006).

O ácido araquidônico se origina da degradação dos fosfolipídios da membrana celular quando esta sofre uma lesão. A síntese se inicia por meio da fosfolipase A2 resultando em duas principais vias metabólicas: a via das lipoxigenases (LOX), que resultarão nos leucotrienos; e a via das

cicloxygenases (COX), que originarão as prostaglandinas (Esquema 1) (HILÁRIO et al., 2006; MOREAU et al., 2006).

Entre essas duas vias resultantes do ácido araquidônico merece valiosa atenção a das cicloxygenases, visto que estas são alvos de grandes repercussões na terapia antiinflamatória.



Esquema 1 – Cascata do ácido araquidônico

Conhecem-se duas isoformas das cicloxygenases: a cicloxygenase-1 (COX-1) e cicloxygenase-2 (COX-2), porém com atividades químicas diferentes. A COX-1 está presente na síntese de prostaglandinas que atuam em algumas regulações fisiológicas, como a proteção gástrica e renal, recebendo o nome de constitutiva; e a COX-2 que está relacionada à produção de prostaglandinas desencadeadoras da inflamação. Em 2002 foi identificada em caninos uma variante genética da COX-1, originalmente nomeada COX-3. De acordo com Ayoub e colaboradores (2004) esta isoforma está envolvida na produção de

prostaglandinas que mantêm a temperatura corporal de ratos (OTTANÀ et al, 2005; KIS et al., 2006; MATSUNAGA et al., 2007).

Segundo Vigorita e colaboradores (2003), na última década, a descoberta e caracterização da COX-2 possibilitou um melhor entendimento do processo inflamatório. Sendo também encontrada em outros tecidos e órgãos, a isoforma 2 é primariamente expressa por células inflamatórias, como macrófagos. Dessa forma, recebendo o nome de enzima induzida, é principalmente regulada por citocinas, como o TNF (GILROY et al., 1998; YIN et al., 2005; HILÁRIO et al., 2006).

Além da presença da isoforma do tipo 2 durante o processo inflamatório, há também uma alta expressão dessas enzimas em vários tipos de cânceres. A ciclooxigenase-2 contribui para a evolução do câncer, pois expressa atividade antiapoptótica, auxilia na proliferação de células malignas, contribui para a angiogênese e, aumenta o índice de metástase (MÉRIC et al., 2006; LU et al., 2006).

3.3.3 – Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso, incolor que constitui uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas. Até em meados da década de 1980 era considerado apenas um membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais, e assim permaneceu por muitos anos. Porém, em 1992, foi considerada “a molécula do ano” pela revista “Science” onde foi definitivamente reconhecido como um importante mediador nos fenômenos inflamatórios e imunológicos (BATISTA, 2001; DUSSE et al., 2003).

De acordo com Dusse e colaboradores (2003), nas últimas décadas, o NO tem sido alvo de uma infinidade de estudos e está constantemente surpreendendo a comunidade científica, dada à quantidade de processos biológicos em que está envolvido. Entre esses processos biológicos, está incluído o processo inflamatório e vasodilatação presente na angiogênese

patológica, como no caso de tumores (CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002; KELLER et al., 2005; WALLACE, 2005).

Salvemini e colaboradores, 1996 (*apud* CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002), relatam o NO como um potente vasodilatador e sua função na inflamação pode está envolvida com sua habilidade em aumentar a permeabilidade vascular e o edema através do aumento na produção de prostaglandinas pró-inflamatórias. Estudos que utilizaram modelos *in vitro* e *in vivo* mostraram a sinalização de iNOS/NO induzindo a COX-2 (LU et al., 2006).

A óxido nítrico sintase (NOS), enzima que catalisa a síntese de NO, é subdividida em cNOS, forma constitutiva que, por sua vez, têm duas isoformas: a eNOS, produzida por células endoteliais vasculares, e a nNOS presente em células neuronais. A outra subdivisão da NOS é a isoforma induzida (iNOS) (Figura 2) (DUSSE et al., 2003).

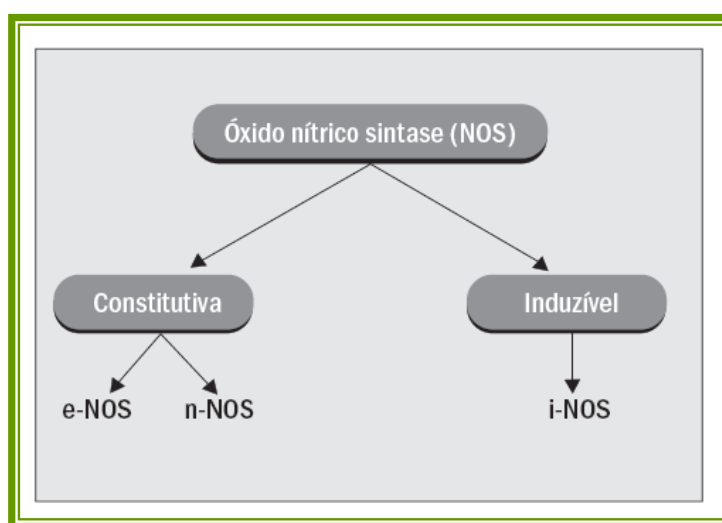


Figura 2 – Isoformas da óxido nítrico sintase (Dusse at al., 2003)

A enzima iNOS é induzida por citocinas pró-inflamatórias em muitos tipos de células sendo responsável pelas propriedades citotóxicas do NO. A expressão da iNOS é derivada de uma resposta inflamatórias localizada resultante de uma infecção ou dano tecidual. Em casos de sepse ou infecção a forma induzida na resposta inflamatória é benéfica. No entanto, em doenças autoimunes, como a artrite, a expressão da iNOS pode ser nociva, uma vez

que está presente em inflamações crônicas (CERQUEIRA e YOSHIDA, 2002; ROCHA et al., 2003; CIRINO et al., 2003).

Além disso, vários estudos relatados por Rocha e colaboradores (2003) demonstram a participação do NO em mecanismos de dor. O autor também realizou um estudo semelhante sugerindo que os inibidores de NOS têm efeito anti-nociceptivo indireto por causa de um efeito antiinflamatório via inativação de iNOS.

Nesse contexto, pode-se constatar que a iNOS tem um papel fundamental no processo inflamatório e na dor, em especial na inflamação crônica.

3.3.4 - Fator de Transcrição Nuclear κ B

Descoberto em 1986, o NF- κ B é um fator nuclear constituído por um heterodímero composto de duas subunidades: p65 (também chamada RelA) e p50. Seu merecido destaque entre outros fatores de transcrição deve-se aos variados estímulos que o ativam, bem como os inúmeros genes e fenômenos que regula (GLEZER et al., 2000).

Quando não estimulado o NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado a proteína I κ B. Dessa forma, há o impedimento da translocação do fator de transcrição para o núcleo. No entanto, o NF- κ B pode ser ativado por proteínas específicas, como a IKK que pode fosforilar a I κ B e permitir a translocação. Assim, a proteína de ativação do NF- κ B é responsável pela ativação do NF- κ B na resposta a estímulos pró-inflamatórios sendo sinalizada por citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α (LAWRENCE et al., 2001; DANDONA e CHAUDHUR, 2006).

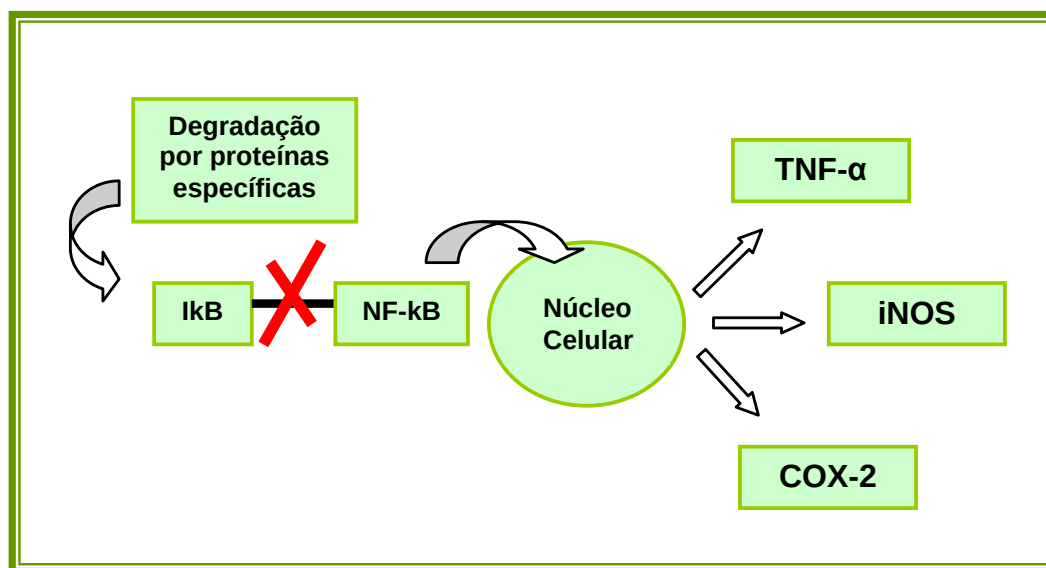
Recentes estudos têm sugerido a regulação da expressão de mediadores pró-inflamatórios pelo NF- κ B. Entre esses mediadores estão a

COX-2 e a iNOS nos quais participam ativamente na promoção de tumores evidenciando o câncer (DUQUE et al., 2006; LU et al., 2006; LEE e LIM, 2007).

Dessa forma, os mediadores inflamatórios em destaque: TNF- α , COX-2, iNOS e NF- κ B encontram-se interligados (Esquema 2), assim como a sua presença em doenças como artrite reumatóide, câncer e pancreatite aguda.

Porém, trabalhos recentes enfocam a participação de receptores de proliferação peroxissomal (PPARs) na regulação da transcrição dos níveis de expressão desses mediadores.

Maiores detalhes sobre os PPARs, com participação na inflamação, serão expostos mais adiante na proposta de mecanismo das tiazolidinadionas. Antes será necessário focar os antiinflamatórios utilizados na terapia e os grandes efeitos colaterais provocados pelos mesmos.



Esquema 2 – Expressão dos mediadores Inflamatórios pelo NF- κ B

3.4- ANTIINFLAMATÓRIOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICA

Apesar da inflamação ser um processo importante envolvido na defesa do organismo, frequentemente está presente em estímulos dolorosos e crônicos havendo a necessidade de tratamento terapêutico.

O tratamento de pacientes com inflamação é constituído por dois objetivos: alívio da dor, que está em primeiro lugar, e em segundo lugar a interrupção do processo responsável pela lesão tecidual (KATSUNG, 2003).

Para o tratamento das doenças inflamatórias são utilizados na terapêutica vários grupos de medicamentos antiinflamatórios. Um deles são os glicocorticóides que exercem os mais potentes efeitos antiinflamatórios, porém são observados efeitos colaterais que comprometem o sistema imune quando a terapia é crônica (DAMIANI et al., 1984; CARVALHO et al., 2004).

O grupo de antiinflamatórios que será dado ênfase serão os antiinflamatórios não esteróides (AINES) cujo número de classes é bastante ampliado.

3.4.1- Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINES)

A história dos antiinflamatórios não esteróides começa com o efeito medicinal da casca do salgueiro já conhecido há séculos por várias culturas. O princípio ativo consiste na salicilina que foi isolada pela primeira vez por Leroux, em 1829. Depois de submetida à hidrólise, a salicilina pode ser convertida em ácido salicílico, tanto *in vivo* como por intervenção química. Em 1893, o químico alemão Félix Hoffman, contratado pela Bayer, produziu o ácido acetilsalicílico baseando-se em um trabalho de Gerhart (Figura 3). Depois de demonstrado os efeitos antiinflamatórios desse composto Dreser, em 1899, o introduziu na medicina (GOODMAN e GILMAN, 2003).

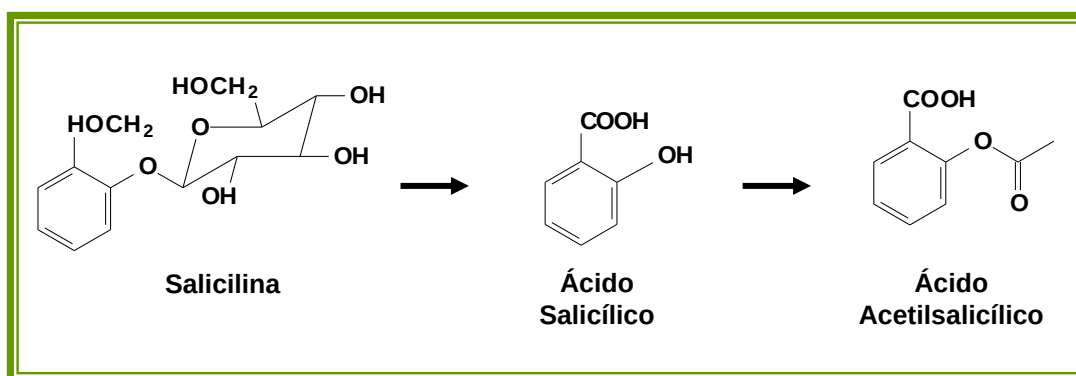


Figura 3 – Salicilina, Ácido salicílico e Ácido acetilsalicílico

Desde então, várias classes semelhantes de antiinflamatórios foram introduzidas no mercado. Tendo-se a Aspirina[®] como protótipo os AINES tornaram-se as drogas mais largamente prescritas pela prática médica e mais utilizadas por todo o mundo, incluindo frequentemente pessoas idosas, apresentando um amplo espectro terapêutico como analgésicos, antiinflamatórios, antipiréticos e profiláticos para doenças cardiovasculares (DUBOIS et al., 1998; GADDI et al., 2004).

No entanto, o mecanismo de ação desses fármacos só foi descrito em 1971, apesar do amplo uso. O autor da descoberta foi John Vane que foi laureado com o prêmio Nobel ao propor que os antiinflamatórios semelhantes à Aspirina suprimem o processo inflamatório através da inibição das cicloxigenases (VANE, 1971).

Dessa forma, segundo Jahng e colaboradores (2004) os fármacos não-esteróides são extensivamente utilizados no tratamento da inflamação, dor e febre devido ao bloqueio de prostaglandinas provenientes do ácido araquidônico pela inibição das cicloxigenases. A produção de prostaglandinas no local inflamado é essencial para a propagação da febre e da dor sendo, dessa forma, largamente utilizados no tratamento da inflamação aguda e crônica (COCCO et al., 2003; OTTANA et al., 2006).

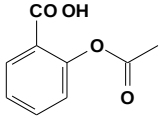
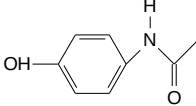
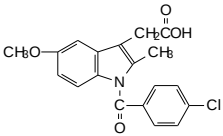
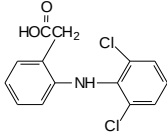
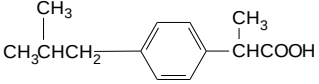
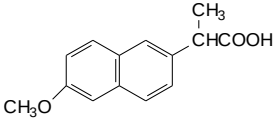
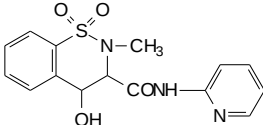
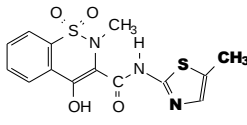
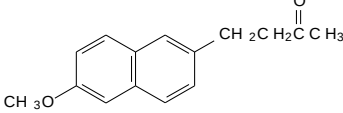
Com relação ao mecanismo de inibição das cicloxigenases, os AINES são divididos em dois principais grupos que correspondem aos não seletivos da COX e aos seletivos da COX-2. Ainda, é válido destacar os bloqueadores do TNF- α , visto que esses são os mais utilizados em casos de doenças auto-imunes.

3.4.2- AINES não seletivos da COX

A maioria dos AINES, como exemplo os que se encontram na tabela 3, com exceção do ácido acetilsalicílico atuam como inibidores competitivos reversíveis da atividade da cicloxigenase. A inibição é observada tanto para a COX-1 quanto para a COX-2 com pouca seletividade ou podem exibir

seletividade preferencial para a isoforma constitutiva (GOODMAN e GILMAN, 2003).

Tabela 3 – Inibidores não seletivos para as cicloxigenases

Classe química	Composto	Estrutura Química
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	
Derivados do para-aminofenol	Paracetamol	
Ácido indolacético	Indometacina	
Ácidos heteroaril acéticos	Diclofenaco	
Ácidos arilpropionícos	Ibuprofeno	
	Naproxeno	
Ácidos enólicos	Piroxicam	
	Meloxicam	
Alcanonas	Nabumetona	

Contudo, por não serem seletivos da COX-2 são os que mais causam efeitos colaterais graves, visto que a isoforma 1 é responsável por efeitos citoprotetores. Entre os efeitos adversos pertencentes a esse grupo de fármacos prevalecem os gastrointestinais, como os danos e sangramentos da mucosa gástrica e úlceras duodenais (KHANNA et al., 2006; RANATUNGE et al., 2006; YAMAZAKI et al., 2006).

3.4.3- AINES Seletivos da COX-2

Devido ao exacerbado número de efeitos adversos provocados pelos AINES tradicionais, a pesquisa farmacêutica enfrenta um grande desafio na procura de compostos que atuem na inflamação aguda e crônica, como também na dor, visto que esta não se ausenta de pelo menos 90% das doenças, como as diferentes formas de câncer (SCHENONE et al., 2006).

Porém, na década de 1990, foram introduzidos no mercado os inibidores específicos da COX-2, os coxibs, exibindo à classe farmacêutica uma saída para redução dos efeitos adversos causados pelos AINES tradicionais. A criação dessa subclasse de medicamentos se baseava na recente descoberta de que a COX-1 seria uma enzima constitutiva e a COX-2 uma enzima induzida durante a resposta inflamatória (CELOTTI e LAUFER, 2001; ARAÚJO et al., 2005; RAO et al., 2005).

Os coxibs possuem tal seletividade devido à sua estrutura molecular bloquear o canal da COX-2 e exercerem pouco efeito sobre o canal da COX-1 (Figura 4). Estudos da relação estrutura química/atividade biológica têm demonstrado que os substituintes SO_2Me e SO_2NH_2 em posição *para* de um dos anéis arílicos produz ação seletiva inibitória da isoforma-2 (RANG et al., 2004; CHEN et al., 2005).

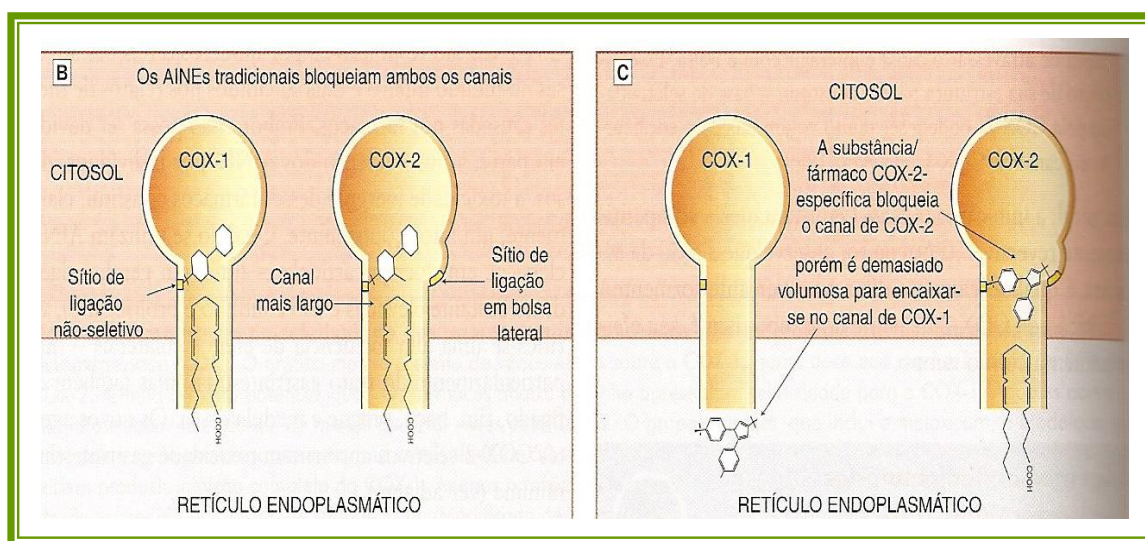


Figura 4– Seletividade dos antiinflamatórios COX-2 (RANG et al., 2004)

Dessa forma, os inibidores seletivos da COX-2 (Figura 5), se converteram em medicamentos largamente utilizados na terapêutica para doenças inflamatórias crônicas com diminutivos efeitos tóxicos ao intestino e às funções gástricas (BARREIRO et al., 2002; CHEN et al., 2006).

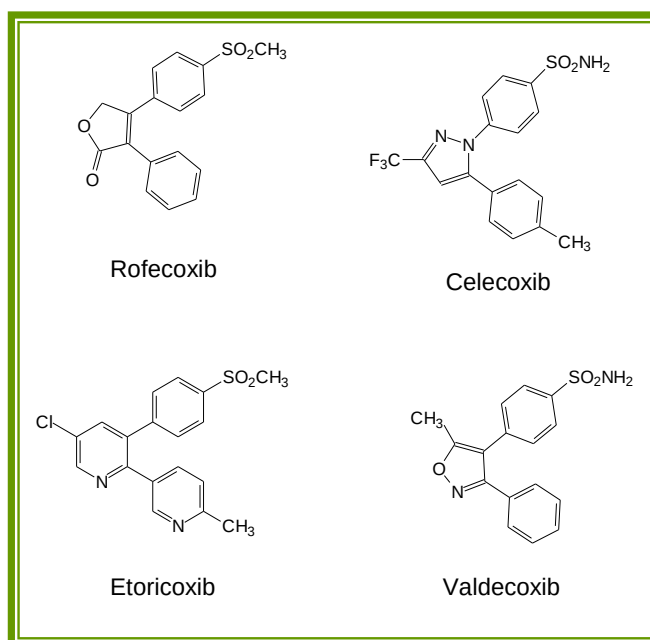


Figura 5 – AINES seletivos COX-2

Todavia a pesquisa sobre os inibidores seletivos da isoforma-2 não estacionou, sendo publicado em 2000, de acordo com Araújo e colaboradores (2005), o primeiro trabalho com respeito aos efeitos adversos cardiovasculares da série dos coxibs.

Campbell e colaboradores (2004) demonstraram o sucesso dos seletivos COX-2 com respeito aos diminutivos efeitos colaterais quando comparados aos AINES tradicionais. Porém, Hocherl e colaboradores (2002) demonstraram a elevação da pressão sanguínea em ratos devido à inibição da isoforma-2 pelo rofecoxib.

Desde então recentes dados têm revelado os sérios efeitos cardiovasculares dos seletivos da isoforma-2. Além disso, tais drogas só

minimizam o desenvolvimento de úlceras gástricas, porém podem induzir a formação das mesmas (ABADI et al., 2005).

Atualmente, há mais de cinquenta diferentes especialidades de AINES no mercado e há ainda um fluxo contínuo de novas preparações. O grande número de novas substâncias significa que nenhuma dessas, até o momento, tem sido ideal no controle ou na modificação dos sinais da inflamação, sem que haja efeitos deletérios no indivíduo (ALENCAR et al., 2003).

3.4.4- Inibidores Duais COX/LOX

Entre os grupos de medicamentos que se encontram em fase de desenvolvimento merece destaque os inibidores duais COX/LOX (Figura 6). Essas substâncias têm representado promissoras alternativas no desenvolvimento de terapias antiinflamatórias, visto que apresentam como mecanismo de ação a inibição das cicloxigenases e da 5-lipoxigenase, além de apresentarem menores efeitos adversos que os AINES tradicionais e os seletivos COX-2 (FIORUCCI et al., 2001; CHARLIER et al., 2003).

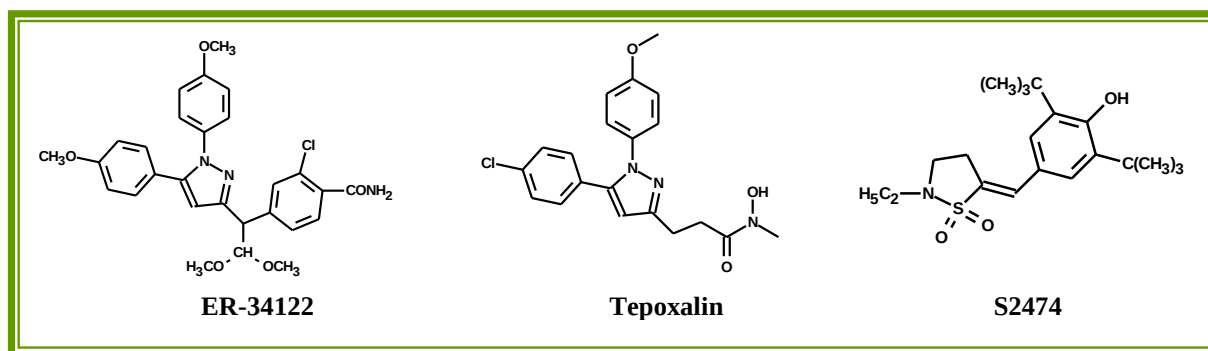


Figura 6 – Inibidores duais COX/LOX

Entre os inibidores duais destaca-se o Licofelone, previamente denominado de ML3000 (Figura 7). Esse composto encontra-se na fase clínica III e tem demonstrado baixos efeitos adversos e alta tolerância gástrica quando comparados aos AINES tradicionais (ULBRICH et al., 2005; ZHENG et al., 2006).

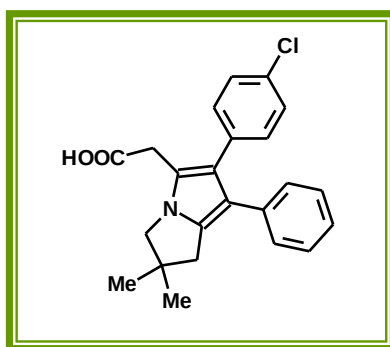


Figura 7- Estrutura do Licofelone

3.5 - A CONTRIBUIÇÃO DA QUÍMICA MEDICINAL NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS

Apesar de um grande arsenal de medicamentos já existentes, incluindo-se a nova geração dos seletivos para COX-2, o grande número de efeitos colaterais ainda prevalece. Dessa forma, há consideráveis limitações no uso de antiinflamatórios havendo uma grande necessidade para descoberta de novos compostos.

A química medicinal tem como uma de suas atribuições a descoberta de novos fármacos descrevendo a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica. O planejamento e o desenho estrutural de novas substâncias possuem propriedades capazes de representarem novas entidades químicas, candidatas a protótipos de novos fármacos de uso seguro (BARREIRO et al., 2002).

O desenvolvimento da química orgânica moderna forneceu um grande número de substâncias com vários alvos terapêuticos. Entre os métodos mais freqüentes utilizados para o desenvolvimento de novas drogas, encontram-se a modificação molecular ou o chamado bioisosterismo de protótipos. Esta estratégia está baseada na substituição de grupos em determinadas posições desses protótipos originando compostos similares com atividades biológicas semelhantes (KOROKOLVAS, 1977 *apud* SILVA et al., 2003).

Puderam ser constatados por Leval e colaboradores (2000) em estudos *in vitro* a relação dos anéis heterocíclicos como potentes protótipos de novas moléculas com atividade antiinflamatória. Os anéis pentagonais (Figura 8) quando possuem átomos de enxofre, nitrogênio e oxigênio e algumas substituições em sua estrutura contribuem no aumento da atividade biológica.

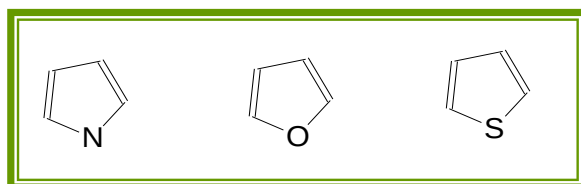


Figura 8 – Anéis pentagonais com atividade biológica

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que diz respeito a fato de inúmeros usos como medicamentos. Muito desses compostos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas como, por exemplo, antiinflamatória e analgésica. O tiazol (Figura 9) é um heterocíclico nitrogenado de cinco membros contendo um átomo de enxofre que representa um desses exemplos (MELO, 2006).

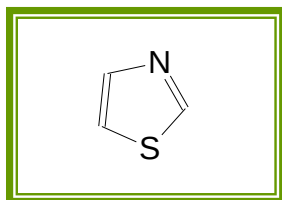
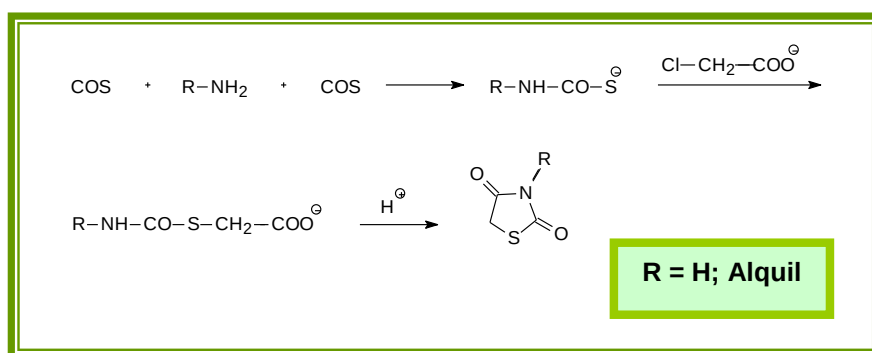


Figura 9 - Tiazol

3.5.1- Tiazolidinadionas ou Tiazolidina-2,4-diona: Estrutura, Obtenção e Reatividade

O núcleo tiazolidínico representa uma das categorias de heterocíclicos com promissoras atividades biológicas. Como exemplo, temos a tiazolidina-2,4-diona que foi a primeira molécula obtida na qual o núcleo tiazol foi caracterizado através da isomerização do ácido tiocianoacético (Esquema 3) (LIMA, 1998; SILVA et al., 2003).



Esquema 3 – Obtenção da tiazolidina-2,4-diona

Sua estrutura foi elucidada por Liberman e colaboradores em 1881 e a ocorrência de um possível tautomerismo destacado por Hantzsch e colaboradores demonstra que a tiazolidina-2,4-diona poderia reagir também sob a forma de 2,4-dihidroxitiazol (Figura 10) (BROWN, 1961 *apud* LIMA, 1998). Porém, as propriedades físicas e químicas desse núcleo, bem como as de seus derivados, favorecem a forma tiazolidina, visto que nenhuma molécula apresenta as propriedades do ciclo tiazol aromático (SPRAGUE e LAND, 1957 *apud* LIMA, 1998).

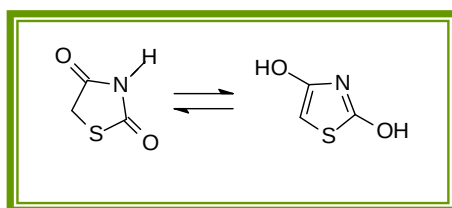
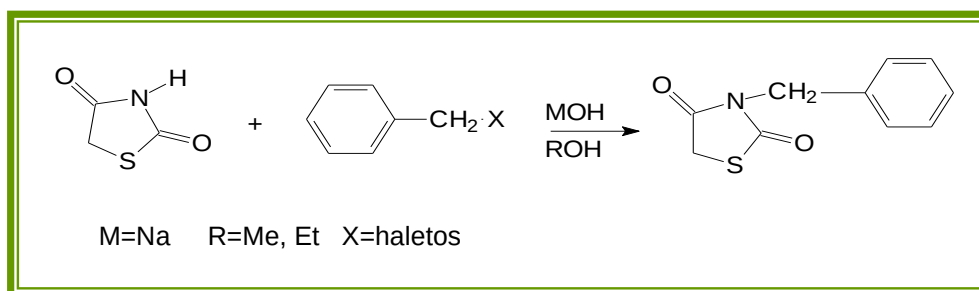
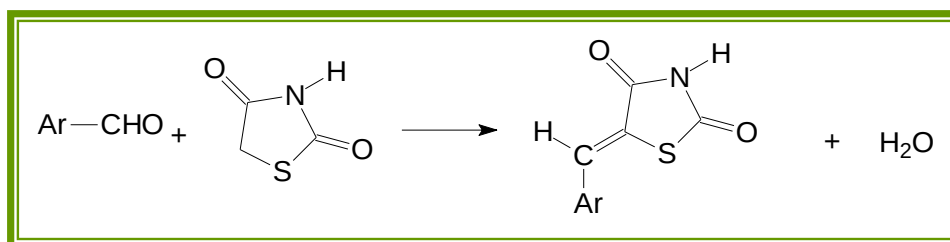


Figura 10 - Tautomerismo da tiazolidina-2,4-diona

Segundo Lima (1998), a reação com a tiouréia consiste no método de escolha para a obtenção da tiazolidina-2,4-diona que pode sofrer substituições em todas as posições do núcleo. As reações que são mais relatadas na literatura consistem na substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2) nas reações de N-alkilação na posição 3 (Esquema 4) e reações de condensação com aldeídos aromáticos (reação de Knoevenagel) ou reação de adição de Michael na posição 5 (Esquema 5).



Esquema 4 – Reação de N-alkilação da tiazolidina-2,4-diona



Esquema 5 - Reação de condensação da tiazolidina-2,4-diona

A expressiva reatividade química apresentada pela tiazolidina-2,4-diona nas posições 3 e 5 do núcleo possibilita a introdução de inúmeros substituintes sendo, dessa forma, um protótipo alternativo para o desenvolvimento de novos compostos.

Assim, as tiazolidinas-2,4-dionas representam uma grande importância na descoberta de drogas. As literaturas mais recentes indicam esses compostos com diversas atividades e aplicações terapêuticas (BARROS-GARCIA et al., 2004). São apontadas como portadoras de significativas atividades antidiabética, atuantes como ligantes de receptores PPAR γ (JEONG et al., 2004); antimicrobiano (ALBUQUERQUE et al., 1999), e antiinflamatória (PEREIRA, 2003; UCHOA, 2004; SANTOS et al, 2005).

3.5.2- Atividade Antiinflamatória das Tiazolidinas como Ativadoras dos PPARs

Receptores nucleares são membros de uma numerosa família de fatores de transcrição que regulam diversos aspectos. Entre esses receptores, merece realce os ativadores de proliferação peroxissomal (PPARs) que são chaves em fatores de transcrição que catalizam e coordenam diferentes eventos bioquímicos, como a regulação da ação da insulina. Três tipos de PPARs foram identificados: PPAR α , PPAR γ e PPAR β/δ (KOTA et al., 2005; RIZZO e FIORUCCI, 2006; TOUYZ e SCHIFFRIN, 2006).

No entanto, o papel mais importante dos três tipos de PPARs tem sido expressado no sistema imune podendo ter um papel adicional na resposta imunológica. Os PPARs ultimamente têm sido reportados na regulação da resposta inflamatória. Em particular, os PPAR γ e PPAR α que tiveram atividade antiinflamatória em diversos sistemas de modelos de animais, sendo sugeridos como potentes agentes terapêuticos na reversão da inflamação (MORAES et al., 2006; LEE et al., 2007).

Estudos *in vivo* e *in vitro* utilizando ligantes sintéticos de PPAR γ mostraram alta inibição de mediadores pró-inflamatórios. De acordo com Lee e colaboradores (2006), o PPAR γ participa da síntese e imunoregulação de citocinas, como o TNF- α , de vários tipos celulares (EUN et al., 2006; KAPOOR et al., 2007).

A inibição de TNF- α , assim como a de outras citocinas ocorre pela via da I κ B, uma vez que o PPAR γ inibe a degradação da enzima. Ainda, estudos têm reportado a inibição direta do NF- κ B através da ligação da subunidade p65. Nesse contexto, o PPAR γ inibe a expressão óxido nítrico sintase indutiva como também a expressão da COX-2 em macrófagos (LINTON e FAZIO, 2004; LAPPAS et al., 2007; LITTLE et al., 2007; STIENSTRA et al., 2007).

Na década de 1990, o alvo molecular das estruturas tiazolidínicas foi esclarecido mostrando ter ações farmacológicas no ligante dos receptores de $\text{PPAR}\gamma$ e, dessa forma, o ativando. A primeira tiazolidina-2,4-diona, a troglitazona (Rezulin[®]), foi sintetizada em 1995 e retirada do mercado devido a alta toxicidade que exibia. Entre 1997 e 1999, duas novas tiazolidinas foram aprovadas: a pioglitazona (Actos[®]) e a rosiglitazona (Avandia[®]) para o tratamento da diabetes tipo 2. Desde então um largo número de drogas tiazolidínicas têm sido sintetizadas e estudadas clinicamente (Figura 11) (KIM et al., 2004).

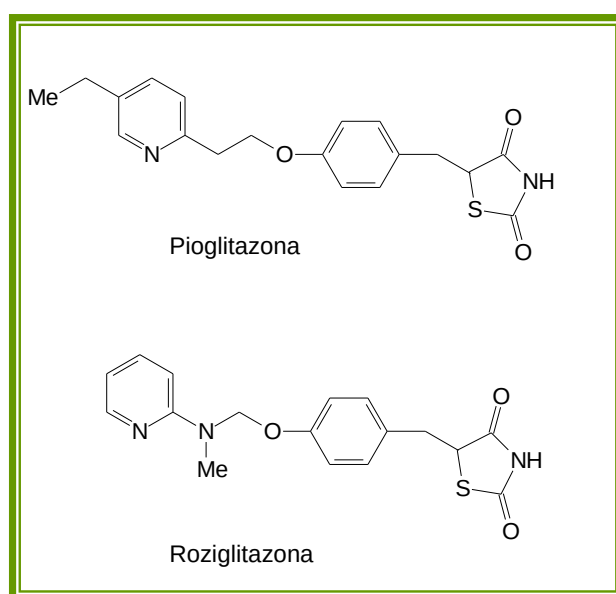


Figura 11 – Tiazolidinas hipoglicemiantes

Esses agentes farmacológicos atuam na regulação do metabolismo de lipídios assim como têm ação hipoglicemiante. Entretanto, recentemente os compostos tiazolidínicos são reportados como influentes na regulação da inflamação e seus efeitos antiinflamatórios podem contribuir para a redução dos riscos cardiovasculares (BUCKINGHAM, 2005; WIJK et al., 2006; KUREBAYSHI et al., 2005; GONZALEZ et al., 2007).

Os efeitos antiinflamatórios das tiazolidinas são revelados pela ativação de $\text{PPAR}\gamma$ que modulam mediadores inflamatórios como $\text{TNF-}\alpha$, iNOS e metaloproteinases através da inativação de $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Além do potente efeito antiinflamatório desses receptores nucleares, é válido ressaltar seu efeito

protetor em condições patofisiológicas como o câncer (SUNG et al., 2006; GHOSE et al., 2007).

Um estudo realizado por Liu e colaboradores (2005), demonstrou o efeito antiinflamatório da rosiglitazona e da pioglitazona pelo mecanismo de ativação de PPAR γ inibindo a indução de TNF- α .

Outro estudo foi realizado por Rollins e colaboradores (2006), que avaliaram o papel do PPAR γ na regulação da inflamação da pancreatite aguda. A tiazolidinona utilizada foi a troglitazona em um modelo de pancreatite aguda usado em camundongos. Os resultados demonstraram sugestões com agonistas de PPARs como potentes terapias de prevenção e tratamento de pancreatites na forma aguda.

Ainda, foi efetivado por Crosby e colaboradores (2005) um estudo com um agonista sintético, a ciglitazona, do PPAR γ onde este reduziu a expressão de iNOS e, conseqüentemente o NO.

De acordo com Jeong e colaboradores (2004) as sínteses e as atividades biológicas das tiazolidinonas têm sido extensivamente revistas sendo apontadas como potentes inibidores enzimáticos com amplas aplicações terapêuticas. Os mesmos autores realizaram a síntese de novos compostos benzilidênicos contendo a tiazolidina-2,4-diona que apresentou atividade ativadora de PPAR γ .

Um trabalho semelhante também foi realizado por Cho e colaboradores, em 2005, que sintetizaram o 5-(3,5-*diterc*-butil-4-hidroxibenzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (BTZD) sendo sugerido como um novo ligante de PPAR γ .

Pesquisas realizadas no Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF/GPIT/UFPE) também avaliaram o potencial antiinflamatório de algumas tiazolidinas substituídas em posição 3 e 5. Dentre elas destacamos:

Lima e colaboradores, em 1998, sintetizaram e avaliaram a atividade analgésica de derivados da série 3-fenacil-tiazolidina-2,4-diona. Dentre os resultados obtidos pelo autor o derivado 3-(4-fenil-fenacil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/HQ) demonstrou atividade analgésica na dose de 250 mg/kg (v.o.), em ratos (Figura 12).

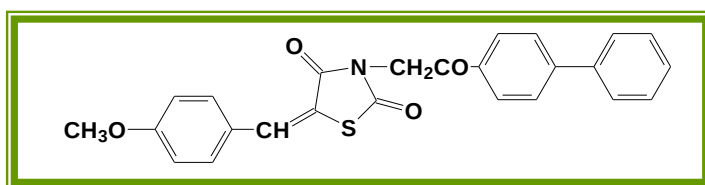


Figura 12 - Derivado LPSF/HQ sintetizado por Lima e colaboradores (1998) com atividade analgésica

Santos e colaboradores (2005) efetivaram com sucesso a síntese e a atividade antiinflamatória de novas tiazolidinas-2,4-dionas e 4-tioxotiazolidinonas (Figura 13).

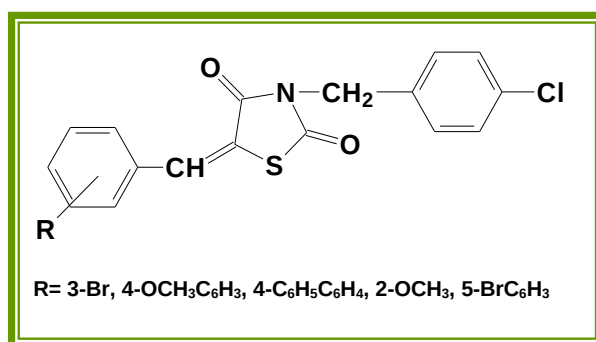


Figura 13 – Tiazolidinas antiinflamatórias sintetizadas por Santos e colaboradores em 2005

O potencial dos compostos tiazolidínicos como agentes hipoglicemiantes descrito na literatura, conduziu Mourão e colaboradores (2005) para realização da síntese e avaliação quanto a sua ação anti-hiperglicêmica e anti-hiperlipidêmica de novos análogos da série 5-benzilideno-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona. O derivado 5-(4-metóxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-56) exibiu redução de 50% no nível da glicose plasmática e triglicerídeos em modelos experimentais de camundongos diabéticos induzidos por aloxano (Figura 14) (Pitta et al., Br, IP-0300997-1, 2003).

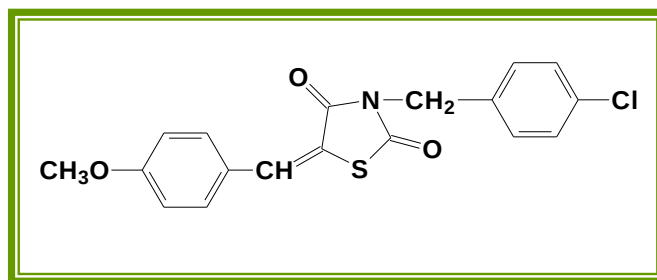


Figura 14 - Derivado 5-(4-metóxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) com atividade hipoglicemiante e hipolipidêmica

Ainda, compostos da série 5-benzilideno-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF) foram sintetizados e avaliados biologicamente exibindo considerada ação antiinflamatória. Dentre ele, o derivado 5-(4-metil-sulfonil-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-23) se destacou, visto que ação antiinflamatória investigada no modelo de bolsão de ar induzido por carragenina reduziu em 60% a migração de leucócitos para o local da inflamação (Figura 15) (COUTO, 2006).

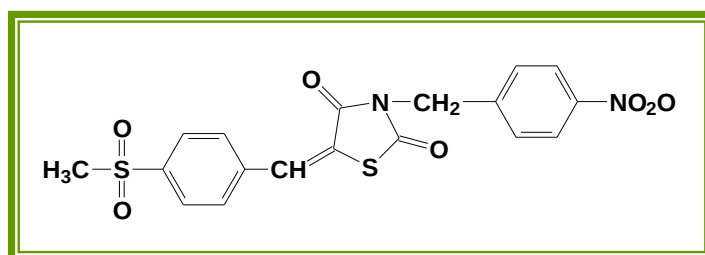


Figura 15– Derivado 5-(4-metil-sulfonil-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-23)

Em um estudo realizado por Leite e colaboradores (2007), foi comprovado o alvo biológico do derivado 5-(4-hidróxi-benzilideno)-3-(4-metil-benzil)-tiazolidínico (LPSF/GQ). Os resultados demonstraram que o composto apresenta-se como agonista do PPAR γ (Figura 16).

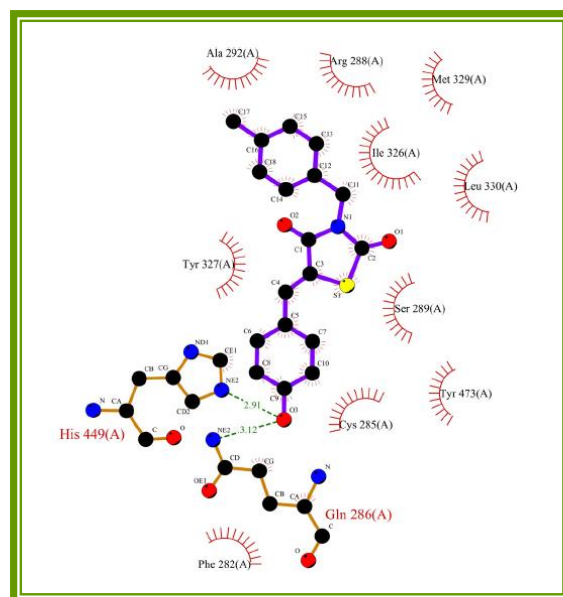
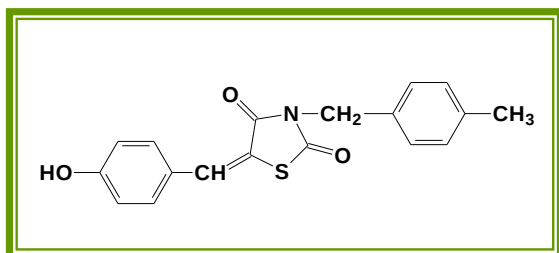


Figura 16 – LPSF/GQ como agonista do PPAR γ (Leite et al., 2007)

Pereira e colaboradores (2007) realizaram um estudo de investigação do “docking” do derivado 5-(2-bromo-benzilideno)-3-(4-nitro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/SF-13) utilizando como alvo a estrutura do PPAR γ . Como resultado, observou-se que o derivado encontra-se sobreposto a rosiglitazona formando ligações com os aminoácidos His449, Gln286 e Tyr473 (Figura 17). Ainda, foi realizada pelo autor a avaliação antiinflamatória *in vivo* do derivado LPSF/SF-13 pelo método de air-pouch induzido por carragenina apresentado 68% de inibição da migração leucocitária.

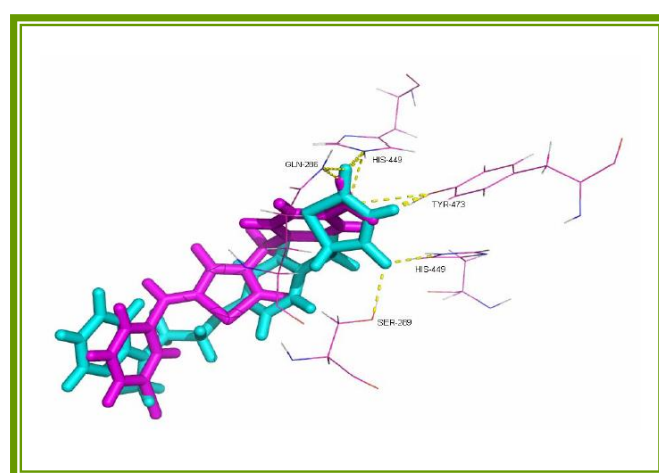
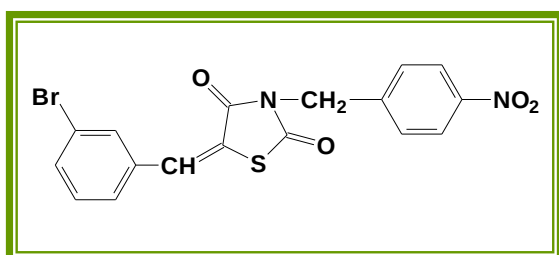


Figura 17- Composto LPSF/SF-13 (roxo) sobreposto a rosiglitazona (azul) no estudo de “docking”

Uma investigação semelhante de “docking” foi realizada por Magalhães e colaboradores (2007) com o derivado 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(4-fenil-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-24) que demonstrou formação da ligação de hidrogênio no sítio ativo do PPAR (Figura 18). O mesmo composto foi avaliado pelo protocolo experimental de air-pouch demonstrando boa resposta de inibição inflamatória frente ao estímulo induzido por carragenina (91%).

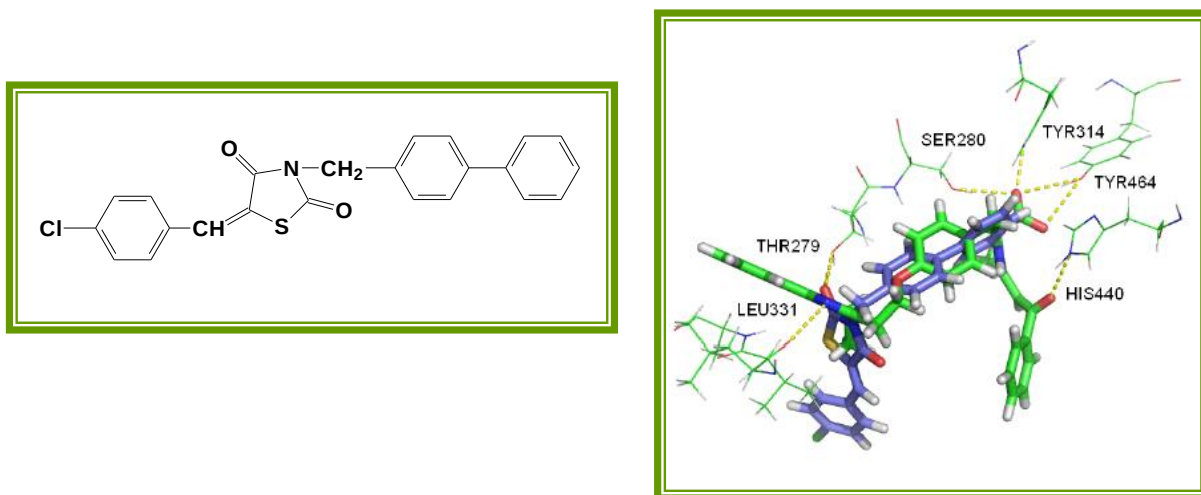
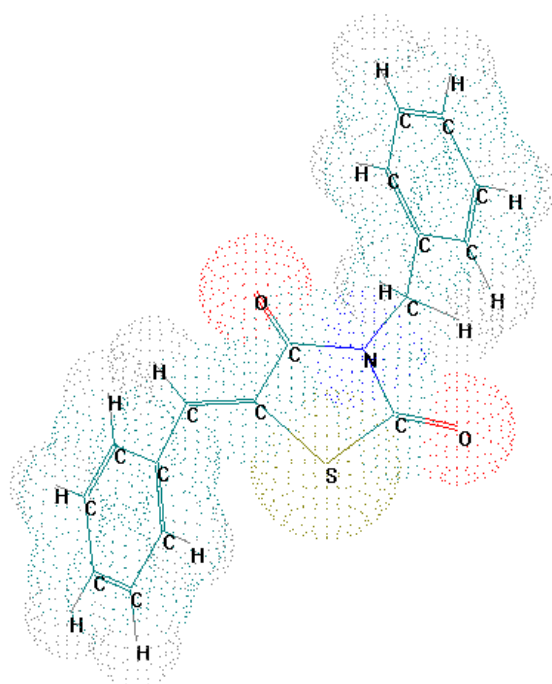


Figura 18- Formação da ligação de hidrogênio do composto LPSF/GQ-24 (azul) e o GW 409544 (verde) no sítio ativo do PPAR

Dessa forma, novos compostos derivados da tiazolidina-2,4-diona com possível ação antiinflamatória despertam grandes expectativas no desenvolvimento de fármacos mais eficazes. A descoberta de novas tiazolidinas podem proporcionar menores efeitos adversos em indivíduos com doenças como câncer, artrite reumatóide e pancreatite aguda. Consequentemente, também podem dispor para esses portadores dessas enfermidades uma melhor qualidade de vida.

No presente trabalho, propomos a síntese de novos derivados da tiazolidina-2,4-diona como candidatos a novos fármacos com possível potencial antiinflamatório. Serão ressaltadas no próximo capítulo a metodologia de síntese e a caracterização dos compostos através de métodos espectroscópicos como Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H) e Infravermelho (IV).



Parte Química

4 - OBTENÇÃO DOS DERIVADOS TIAZOLIDÍNICOS

O presente trabalho relata a síntese, purificação e elucidação estrutural de novas moléculas das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/QG) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ).

4.1 - MATERIAL

4.1.1 - Equipamentos

- **Espectrofotometria de absorção no infravermelho (IV)**

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro FTIR Bruker Modelo IFS 66, em pastilhas de KBr e expressos em cm^{-1} .

- **Espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio (RMN^1H)**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram efetuados em espectrofotômetro em aparelho Varian Modelo Plus 300 MHz. Os espectros de RMN^1H foram realizados utilizando-se como solvente o DMSO-d_6 . As multiplicidades dos sinais são indicadas pelas seguintes abreviações: singlete (s), dubleto (d), duplo dubleto (dd), duplo tripleto (dt), tripleto (t), quadrupletto (q), multipletto (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e os acoplamentos em Hz.

- **Ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Quimis Modelo 340.27.

- **Cromatografia**

As cromatografias analíticas em camada delgada foram efetuadas em placas Merck sílica gel 60 F₂₅₄, de 0,25 mm de espessura. As revelações foram feitas por luz ultravioleta (254 ou 366 nm). A cromatografia em coluna sob pressão (flash) foi realizada em sílica gel 60 Merck ou Vetec (230-400 Mesh). Todos os solventes utilizados nos sistemas de eluição possuíam especificação P.A.

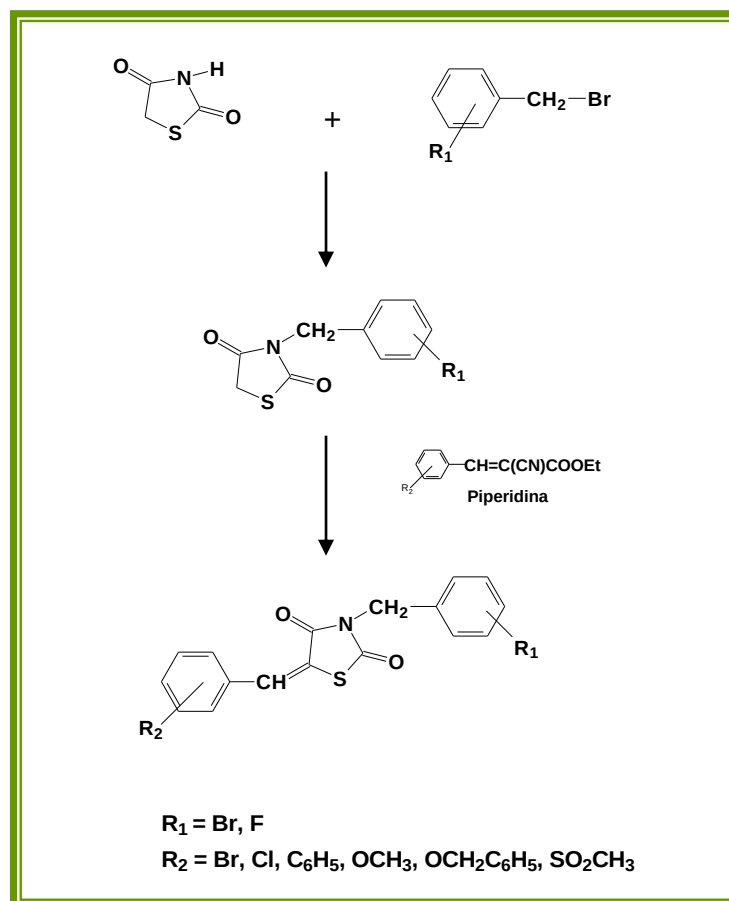
4.1.2 - Reagentes e Solventes

Para obtenção dos novos derivados propostos neste trabalho foram utilizados reagentes e solventes que apresentavam a especificação P.A. provenientes das marcas Acros Organics, Sigma/Aldrich, Merck, Riedel-De Haën e Vetec.

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| - Tiouréia | - Metóxi- <i>p</i> -anisaldeído |
| - Ácido monocloroacético | - 3,4-dicloro-benzaldeído |
| - Hidróxido de potássio | - 4-benzilóxi-benzaldeído |
| - Brometo de 2-bromo-benzil | - 2-cloro-6-flúor-benzaldeído |
| - Brometo de 3-flúor-benzil | - Cianoacetato de etila |
| - Piperidina P.A. | - Acetato de etila |
| - 4-metilsulfonil-benzaldeído | - Benzeno |
| - 4-cloro-benzaldeído | - Etanol absoluto |
| - 5-bromo- <i>o</i> -anisaldeído | - Metanol |
| - 4-Fenil-benzaldeído | - <i>n</i> -Hexano |
| - 3-bromo-4-metóxi-benzaldeído | |
| - 3,4,5-trimetóxi-benzaldeído | |

4.2 - METODOLOGIA

A metodologia de síntese dos derivados das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) foi realizada através de via plana e convergente obtendo substituições nas posições 3 e 5 do núcleo tiazolidínico (Esquema 6)



Esquema 6 – Rota sintética dos derivados das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ)

4.2.1- Síntese da tiazolidina-2,4-diona

Em um balão de fundo redondo foi adicionado em quantidades equimolares a tiouréia e o ácido monocloroacético em solução aquosa. A mistura foi aquecida à de 60°C durante 18 horas. Em seguida, o produto obtido foi cristalizado por resfriamento. Obtiveram-se cristais brancos referentes a

tiazolidina-2,4-diona, cuja purificação foi realizada através de cristalizações em água destilada (LIBERMAN et al., 1948 *apud* LIMA, 1998).

4.2.2 - Método Geral de Síntese dos Derivados 3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-54) e 3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-56)

Em um balão de fundo redondo foram adicionados a tiazolidina-2,4-diona e uma solução hidroalcoólica (EtOH/H₂O 7:3) de hidróxido de sódio, deixando reagir a temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, foi adicionado, o haleto de alquila correspondente. Aqueceu-se a mistura reacional lentamente até atingir 70°C. Todas as reações foram acompanhadas por análise de cromatografia em camada delgada (CCD) (DAVIS e DAINS, 1935 *apud* LIMA, 1998). Os compostos obtidos (Figura 19) foram purificados por lavagens com os solventes apropriados (UCHÔA, 2004).

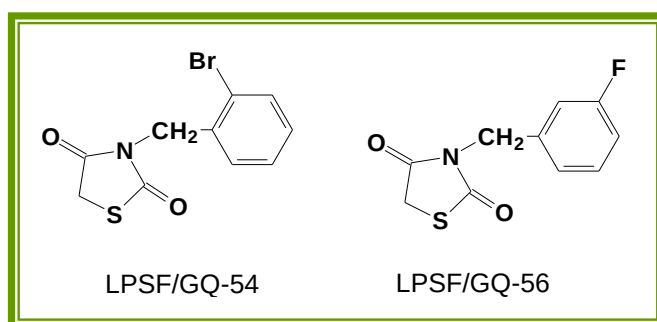
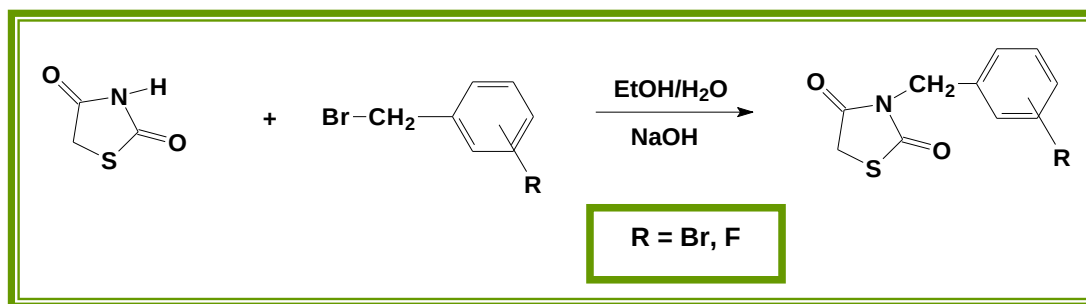


Figura 19 - Estrutura dos intermediários 3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-54), 3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-56)

Os derivados 3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-54) e 3-(3-fluoro-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-56) foram obtidos através de uma reação de N-alkilação, ou seja, ocorreu uma substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2) na posição 3 do núcleo tiazolidina-2,4-diona como demonstrado no esquema 7.



Esquema 7 - Mecanismo de N-alkilação dos derivados da série 3-benzil-tiazolidina-2,4-diona

O hidrogênio, ligado ao átomo de nitrogênio, atuou como um ácido fraco. Dessa forma, foi possível ser suprimido pela base e ocorrer a formação do sal. Este se comportou como um agente nucleofílico que pôde reagir com o haleto de alquila (FINKBEINER, 1965).

4.2.3 - Método Geral de Síntese dos Ésteres 2-Ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)

Em um balão de fundo redondo acoplado a um sistema Dean-Starck foram adicionados benzaldeídos substituídos, cianoacetato de etila, piperidina como catalisador e tolueno como solvente. A mistura foi aquecida a 110 °C e os cristais foram obtidos, após evaporação dos solventes (Figura 20) (COPE et al., 1941). Os compostos obtidos (Figura 20) foram purificados por recristalizações seguidas de lavagens com solventes adequados (OGATA e TSUCHIDA, 1959 *apud* KABICKY, 1961; COUTO, 2006; PEREIRA, 2007).

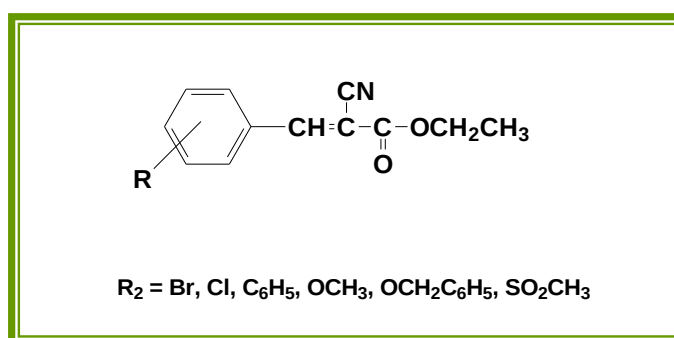
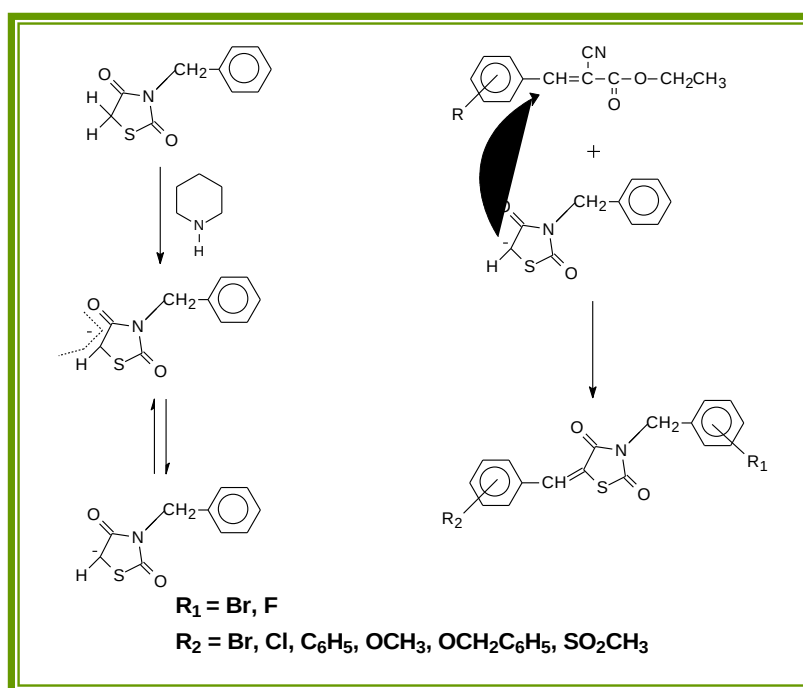


Figura 20 - Estrutura geral dos ésteres 2-ciano-3-fenil-acrilatos de etila (LPSF/IP)

4.2.4 - Método Geral de Síntese dos Derivados Tiazolidínicos (LPSF/GQ)

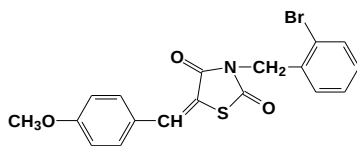
Em balão de fundo redondo acoplado à condensor adicionou-se quantidades equimolares da tiazolidina-2,4-diona 3-substituída (LPSF/GQ) e um éster 2-ciano-3-fenil-acrilato de etila (LPSF/IP), piperidina como catalisador (8-10 gotas) e etanol (10 mL) como solvente. A mistura reacional foi aquecida a 60°C e a progressão da reação foi acompanhada por CCD. Os compostos obtidos foram purificados através de lavagens sucessivas uma mistura água/etanol p.a.

A formação da dupla exocíclica no núcleo tiazolidinônico a partir do éster de Cope ocorre através do seguinte mecanismo reacional: observa-se a formação de um carbânion na posição 5 da tiazolidina N-alquilada, seguido de um ataque ao carbono β do éster cianocinâmico através de uma reação de Michael, conduzindo aos derivados 5-benzilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) (LIBERMAN, 1948 apud LIMA, 1998; LO et al., 1953; PITTA et al., 2003; SANTOS et al., 2005; MOURÃO et al., 2005) (Esquema 8).



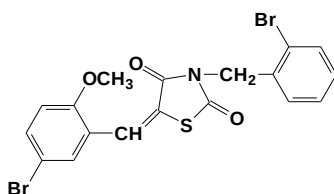
Esquema 8- Mecanismo de adição de Michael dos derivados da série 5-benzilideno-3-benzil-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ).

4.2.4.1 - 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-92)



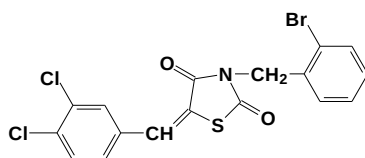
C₁₈H₁₄BrNO₃S. Rdt: 69,15%. P.f. 188-189°C; 0,83 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1587 cm⁻¹(CH=); 1687 cm⁻¹ (C=O); 1730 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 3,84 (s, OCH₃); 4,85 (s, CH₂); 7,14 (d, 2H, benzilideno, J= 8,99 Hz); 7,16 (dd, 1H, benzil, J=7,49 Hz); 7,26 (dt, 1H, benzil, J=1,19 Hz, J=7,49 Hz); 7,36 (dt, 1H, benzil, J=1,19 Hz, J=7,49 Hz); 7,64 (d, 2H, benzilideno, J= 8,99 Hz); 7,67 (dd, 1H, benzil, J=8,39); 7,96 (s, CH=).

4.2.4.2 - 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-113B)



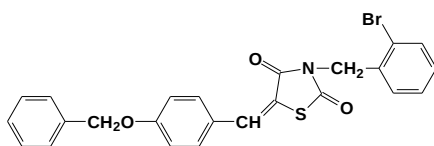
C₁₈H₁₄BrNO₃S. Rdt: 77,39%. P.f. 129-131°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1587 cm⁻¹(CH=); 1687 cm⁻¹(C=O); 1738 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 3,9 (s, OCH₃); 4,85 (s, CH₂); 7,16 (d, 1H, benzilideno, J=8,99 Hz); 7,19 (dd, 1H, benzil, J=7,19 Hz); 7,26 (dt, 1H, benzil, J=1,79 Hz, J=7,79 Hz); 7,36 (dt, 1H, benzil, J=1,19, J=7,49 Hz); 7,58 (d, 1H, benzilideno, J=2,39 Hz); 7,66 (dd, 1H, benzil, J=1,19 Hz, J=6,29 Hz); 7,69 (dd, 1H, benzilideno, J=2,39 Hz, J=6,29); 7,98 (s, CH=).

4.2.4.3 - 3-(2-bromo-benzil)-5-(3,4-dicloro-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-114)



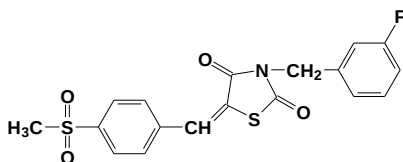
C₁₇H₁₀BrCl₂NO₂S. Rdt: 44,45%. P.f. 170-172°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1609 cm⁻¹(CH=); 1690 cm⁻¹(C=O); 1738 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 4,86 (s, CH₂); 7,21 (dd, 1H, benzil, J=7,79 Hz); 7,26 (dt, 1H, benzil, J=1,49 Hz, J=7,49 Hz); 7,36 (dt, 1H, benzil, J=2,09 Hz, J=8,39 Hz); 7,61 (dd, 1H, benzilideno, J=2,09 Hz, J=8,39 Hz); 7,67 (dd, 1H, benzil, J=7,79 Hz); 7,83 (d, 1H, benzilideno, J=8,69 Hz); 7,98 (d, 1H, benzilideno, J=2,09 Hz); 7,99 (s, CH=).

4.2.4.4 - 5-(4-benziloxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-118)



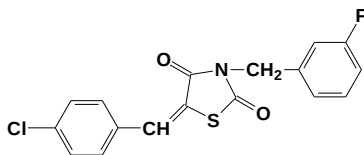
C₂₄H₁₈BrO₃NS. Rdt: 52%. P.f.160-162°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1595 cm⁻¹(CH=); 1673 cm⁻¹(C=O); 1738 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 4,85 (s, CH₂); 5,21 (s, OCH₂); 7,16 (dd, 1H, benzil, J=7,49Hz); 7,21 (d, 1H, benzilideno, J=8,99 Hz); 7,25 (dt, 1H, benzil, J=1,19 Hz, J=7,79 Hz); 7,36 (dt, 1H, benzil, J=2,39 Hz, J=7,79 Hz); 7,34-7,48 (m, 5H, benzilideno); 7,64 (d, 2H, benzilideno, J=8,99 Hz); 7,68 (dd, 1H, benzil, J=1,19 Hz, J=7,79 Hz); 7,95 (s, CH=).

4.2.4.5 - 3-(3-flúor-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57)



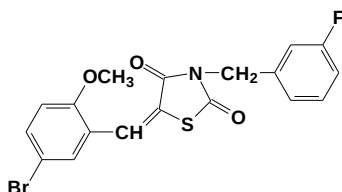
C₁₈H₁₄FNO₄S₂. Rdt: 31%. P.f. 207-207°C; 0,7 CHCl₃/CH₃OH 95:5. IV (KBr, cm⁻¹): 1598 cm⁻¹(CH=); 1695 cm⁻¹(C=O); 1764 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 3,32 (s, CH₃); 4,83 (s, CH₂); 7,19 (dt, 2H, benzil, J=1,19 Hz, J=8,69 Hz); 7,36-7,41 (m, 2H, benzil); 7,88 (d, 2H, benzilideno, J=8,39 Hz), 8,04 (s, CH=); 8,06 (d, 2H, benzilideno, J=8,39 Hz).

4.2.4.6 - 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-59)



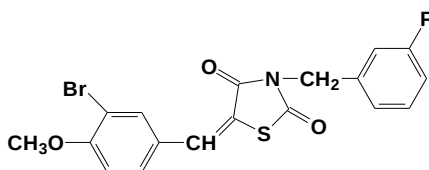
C₁₇H₁₁ClFNO₂S. Rdt: 76%. P.f. 143-145°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1609 cm⁻¹(CH=); 1677 cm⁻¹(C=O); 1730 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 4,92 (s, CH₂), 7,97 (s, CH=), 8,62 (dt, 2H, benzil, J=2,09 Hz, J=8,69 Hz), 7,40-7,35 Hz (m, 2H), 7,62 (d, 2H, benzilideno, J=8,99 Hz), 7,67 (d, 2H, benzilideno, J=8,69 Hz).

4.2.4.7 - 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-60)



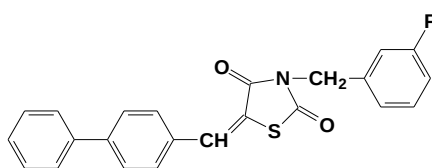
C₁₈H₁₃BrFNO₃S. Rdt: 67%. P.f. 135-136°C; 0,66 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm⁻¹): 1603 cm⁻¹(CH=); 1685 cm⁻¹(C=O); 1738 cm⁻¹(C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): 3,89 (s, OCH₃); 4,81 (s, CH₂); 7,15 (d, 1H, benzilideno, J= 8,99 Hz); 7,19 (dt, 2H, benzil, J=1,19 Hz, J= 8,69 Hz); 7,39-7,34 (m, 2H, benzil); 7,55 (d, 1H, benzilideno, J=2,39 Hz); 7,67 (dd, 1H, benzilideno, J=2,69 Hz, J=8,99 Hz); 7,97 (s, CH=).

4.2.4.8 - 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-61)



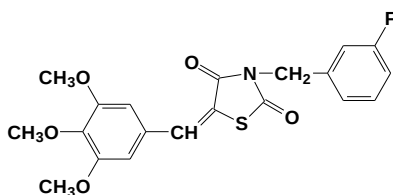
$C_{18}H_{13}BrFNO_3S$. Rdt: 57%. P.f. 150-151°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm^{-1}): 1587 cm^{-1} (CH=); 1673 cm^{-1} (C=O); 1730 cm^{-1} (C=O); RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 Hz): 3,97 (s, OCH₃); 4,81 (s, CH₂); 7,17 (dt, 2H, benzil, J=1,19 Hz, J=8,69 Hz); 7,30 (d, 1H, benzilideno, J=8,69 Hz); 7,39-7,34 (m, 2H, benzil); 7,64 (dd, 1H, benzilideno, J=2,09 Hz, J=8,69 Hz), 7,91 (d, 1H, benzilideno, J=2,09 Hz); 7,92 (s, CH=).

4.2.4.9 - 5-(3-bromo-4-fenil-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF-GQ-62)

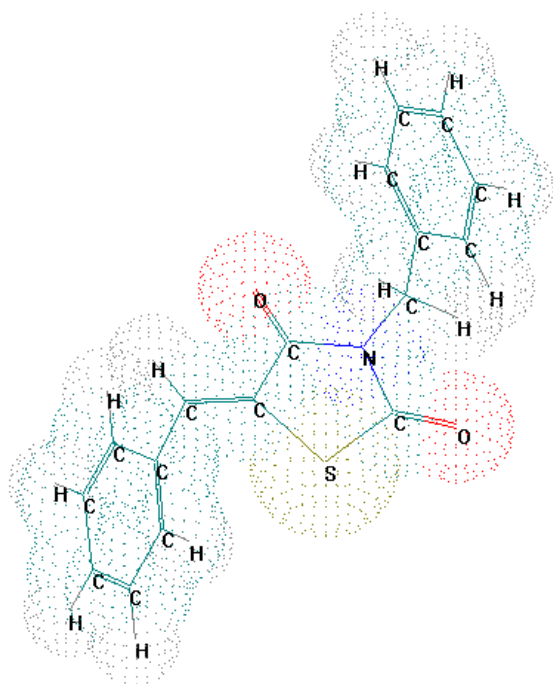


$C_{18}H_{13}BrFNO_3S$. Rdt: 59%. P.f. 157-159°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm^{-1}): 1603 cm^{-1} (CH=); 1681 cm^{-1} (C=O); 1738 cm^{-1} (C=O); RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 Hz): 4,84 (s, CH₂); 7,19 (dt, 2H, benzil, J=1,19 Hz, J=8,99 Hz); 7,42-7,53 (m, 2H, benzil); 7,44-7,53 (m, 3H, benzilideno); 7,74 (d, 2H, benzilideno, J=8,39 Hz); 7,72-7,77 (m, 2H, benzilideno); 7,88 (d, 2H, benzilideno); 8,02 (s, CH=).

4.2.4.10 - 3-(3-flúor-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-64)



$C_{20}H_{18}BrFNO_5S$. Rdt: 54%. P.f. 108-112°C; 0,7 *n*-hex/AcOEt 7:3. IV (KBr, cm^{-1}): 1609 cm^{-1} (CH=); 1688 cm^{-1} (C=O); 1738 cm^{-1} (C=O); RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 Hz): 3,32-3,34 (s, OCH₃); 4,82 (s, CH₂); 7,18 (dt, 1H, benzil, J=8,69 Hz); 7,35-7,40 (m, 1H, benzil); 7,48-7,53 (m, 1H, benzil); 7,66 (dd, 1H, benzil, J=7,0 Hz); 7,86 (d, 2H, benzilideno, J=1,79 Hz); 7,96 (s, CH=).



Parte Biológica

5 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DOS DERIVADOS TIAZOLIDINÔNICOS (LPSF/GQ)

5.1- Modelo do Air-pouch Inflamatório Induzido por Carragenina

Caracterizado pela injeção subcutânea de carragenina, o “air-pouch” tem sido utilizado para estimar os efeitos antiinflamatórios de drogas como um excelente modelo de inflamação aguda. A resposta inflamatória deste método pode ser presumida pela migração de leucócitos polimorfonucleares e pela participação de vários mediadores químicos inflamatórios, como os leucotrienos e prostaglandinas (MORIKAWA et al., 2003; KOO et al., 2006).

O estímulo inflamatório deste modelo experimental é induzido pela carragenina, agente utilizado para avaliar o efeito antiinflamatório de AINES, assim como, a investigação de novos compostos sintetizados (SULEYMAN e BUYUKOKUROGLU, 2001; CUZZOCREA et al., 2004). Diversos trabalhos são realizados com esse tipo de protocolo experimental, onde se destaca a atuação da carragenina como indutora inflamatória e a participação dos mediadores envolvidos na resposta inflamatória.

Romano e colaboradores (1997) realizaram um trabalho com o objetivo de investigar o papel das citocinas, em particular o TNF- α , durante a fase primária da inflamação aguda. No mesmo estudo também foi analisada a relação entre esses mediadores e o tempo de curso da migração de células juntamente com a produção de prostaglandinas. Os resultados indicaram a presença de TNF- α como também à migração de leucócitos paralela a produção de prostaglandinas.

Estudo realizado por Palaska e colaboradores (2002), onde a atividade antiinflamatória de compostos 1-aciltiosemicarbazidas, 1,3,4-oxadiazóis, 1,3,4-tiadiazóis e 1,2,4-tiazol-3-tionas foram avaliadas, demonstrando que o air-

pouch induziu os estímulos inflamatórios de maneira elevada por meio da carragenina.

Passos e colaboradores (2007), também ressaltam o modelo inflamatório do air-pouch induzido por carragenina, com eficácia na migração de neutrófilos e sugerem ser uma valiosa ferramenta na avaliação de novas drogas anti-artrite.

Dessa forma, o modelo do air-pouch induzido por carragenina foi definido como protocolo experimental para a avaliação antiinflamatória dos derivados tiazolidínicos da série LPSF/GQ.

5.2- Metodologia

Para realização da atividade biológica foram utilizados camundongos albinos suíços machos e fêmeas, variedade *Mus musculus*, com cerca de 60 dias, pesando aproximadamente 25-30g. Os animais foram adquiridos no Biotério do Departamento de Antibióticos/UFPE. Os mesmos foram mantidos em jejum de 12 horas antes do experimento em temperatura aclimatada entre 25°C ± 2° C, fotoperíodo de 12/12 horas e água *ad libitum*. Os experimentos foram executados segundo as diretrizes aprovadas pela Comissão de Ética para Experimentos com Animais/UFPE (Processo nº 23076.002131/2007-28).

No primeiro dia, injetou-se 2,5 mL de ar estéril da câmara de fluxo laminar no dorso do animal, repetindo-se o procedimento após 72 horas. No sétimo dia do ensaio foram administrados os compostos em estudo por via oral. Após uma hora da administração foi injetado 1 mL de solução de carragenina a 1 % (p/v) dentro do air-pouch (Figura 21). Decorridas 6 horas após a aplicação da carragenina, os animais foram eutanasiados. Em seguida, as bolsas foram lavadas com 3 mL de solução tampão de PBS contendo (0,1 %) EDTA como líquido de arraste (Figura 22). O exudato foi previamente diluído em solução de Turk, e então realizada a contagem dos leucócitos polimorfonucleares em câmara de Neubauer (ROMANO et al., 1997). Os animais, divididos em grupos de 8, receberam doses de 3 mg/Kg das substâncias testadas e o grupo

controle negativo recebeu o veículo. As primeiras doses testadas consistiram em 3 mg/Kg. Em seguida, os compostos que apresentaram atividade maior que 50% de inibição inflamatória foram avaliados nas doses de 0,03 mg/Kg, 0,3 mg/Kg e 30 mg/Kg a fim de verificar a curva dose-resposta.



Figura 21 - Formação do air-pouch inflamatório e administração de 1 ml de carragenina (1%)

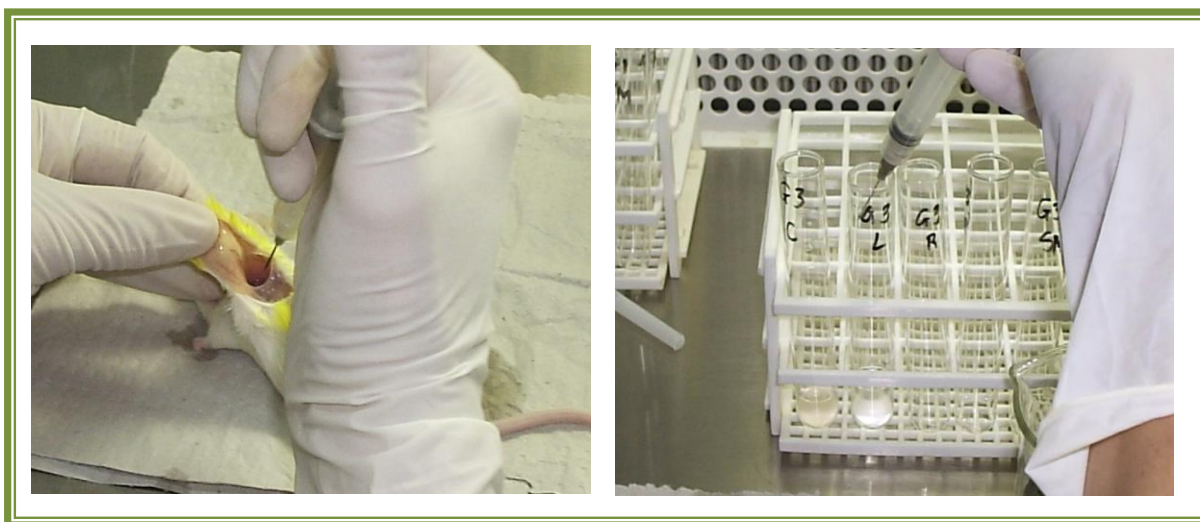


Figura 22 – Coleta do exudato inflamatório

5.3-Resultados e Discussões

Os cálculos para atividade antiinflamatória das substâncias testadas (Tabela 4) foram realizados de acordo com a fórmula: Inibição Inflamatória (%) = $[(n - n')/n] \times 100$. Onde n e n' indicam a média de n = 8 animais da quantidade de células contadas nos grupos controle e teste, respectivamente (PALASKA et al., 2003).

Tabela 4 – Atividade antiinflamatória apresentada pelos derivados da série LPSF/GQ

Derivado	R ₁	R ₂	Dose (mg/Kg)	Concentração Molar (mMol/Kg)	Contagem de PMN (10 ⁵ /mL)	Inibição da migração celular (%)
LPSF/GQ-57 ED₅₀=2,1	3-F	4-SO ₂ CH ₃	30	7,6 x 10 ⁻⁵	6,72± 0,9	83
			3	7,6 x 10 ⁻⁶	16,8 ± 0,8	57
			0,3	7,6 x 10 ⁻⁷	29,2 ± 1,1	25
LPSF/GQ-59	3-F	4-Cl	3	8,6 x 10 ⁻⁶	21,05 ± 1,1	46
LPSF/GQ-60	3-F	5-Br, 2-OCH ₃	3	7,1 x 10 ⁻⁶	16,23 ± 0,7	58
LPSF/GQ-61	3-F	3-Br, 4-OCH ₃	3	7,1 x 10 ⁻⁶	29,66 ± 4,6	24
LPSF/GQ-64	3-F	3,4,5-OCH ₃	3	7,4 x 10 ⁻⁶	23,86 ± 1,4	39
LPSF/GQ-92 ED₅₀=1,41	2-Br	4-OCH ₃	3	10,5 x 10 ⁻⁶	14,80 ± 2,1	62
			0,3	10,5 x 10 ⁻⁷	26,91± 5,1	31
			0,03	10,5 x 10 ⁻⁸	31,42 ± 1,4	19
LPSF/GQ-113B ED₅₀=0,3	2-Br	5-Br, 2-OCH ₃	30	6,2 x 10 ⁻⁵	5,51 ± 2,0	86
			3	6,2 x 10 ⁻⁶	13,17 ± 1,0	66
			0,3	6,2 x 10 ⁻⁷	20,16 ± 1,7	48
Rosiglitazona	-	-	3	8,8 x 10 ⁻⁶	10,98 ± 2,0	72
Controle negativo	-	-	-	-	39,06 ± 3,0	-

Os valores apresentados são estatisticamente significativos para o intervalo de confiança de 95% (ANOVA, teste de Bonferroni). PMN = Leucócitos polimorfonucleares.

Os derivados tiazolidínicos (LPSF/GQ-57, LPSF/GQ-59, LPSF/GQ-60, LPSF/GQ-61, LPSF/GQ-64, LPSF/GQ-92 e LPSF/GQ-113B) que foram testados apresentaram uma resposta antiinflamatória, com um percentual de inibição de migração de PMN com variação de 24 a 66% na dose de 3 mg/kg. Dessa forma, podemos comprovar que os compostos tiazolidínicos sintetizados neste trabalho possuem caráter inibidor da resposta inflamatória induzida por carragenina.

Cuzzocrea e colaboradores (2004) avaliaram a rosiglitazona como ativadora de PPAR γ em modelos inflamatórios de pleurisia e edema de pata induzido por carragenina. Foi concluído que o derivado tiazolidínico atenuou o desenvolvimento do grau de inflamação aguda e reduziu, via PPAR γ , a liberação de citocinas pró-inflamatórias, iNOS e COX-2.

Conforme os resultados obtidos todos os derivados apresentaram atividade biológica, onde se destacaram com melhores percentuais de inibição da atividade inflamatória os compostos LPSF/GQ-113B (66%), LPSF/GQ-92 (62%), LPSF/GQ-60 (58%) e LPSF/GQ-57 (57%) (Figura 23) na dose de 3 mg/Kg (Gráfico 1).

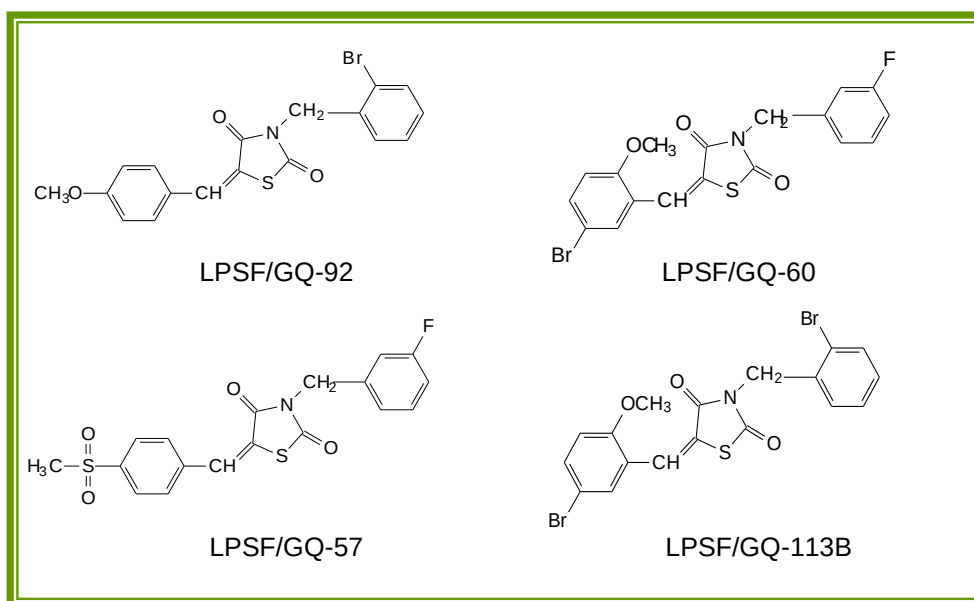


Figura 23 – Estruturas químicas dos derivados LPSF/GQ-57, LPSF/GQ-60, LPSF/GQ-92 e LPSF/GQ-113B

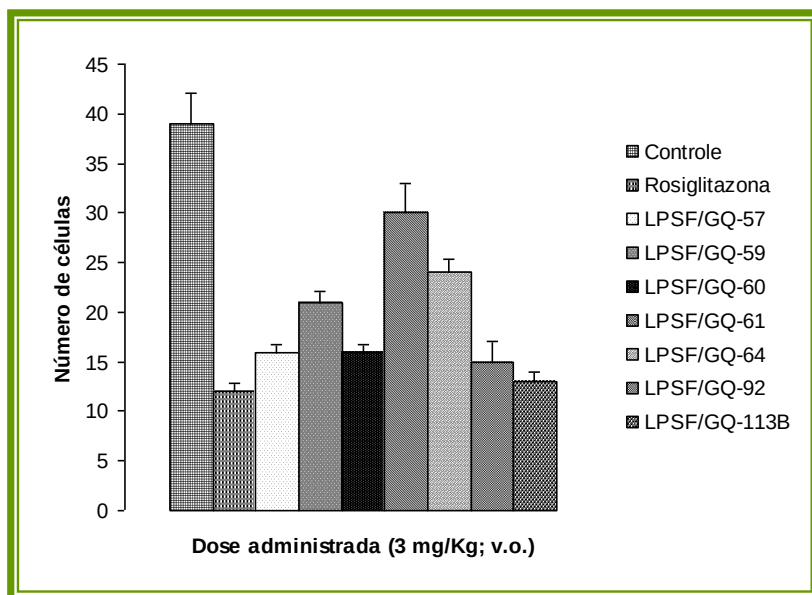


Gráfico 1- Resultados observados na dose de 3 mg/Kg

Estudos de SAR (Relação Qualitativa Estrutura Química / Atividade Biológica) têm demonstrado que o substituinte CH_3SO_2 representa uma colaboração significativa para atividade antiinflamatória (NAVIDPOUR et al., 2006). Chen e colaboradores (2005) em um trabalho utilizando carragenina como agente indutor da inflamação, apresentaram derivados com o grupamento CH_3SO_2 com potencial ação antiinflamatória. Assim, observamos que o derivado 3-(3-flúor-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57) que possui o CH_3SO_2 se destacou por apresentar atividade de inibição migratória celular de 57% na dose de 3 mg/Kg (Figura 24). Dessa forma, o resultado obtido com esse derivado está de acordo com a literatura.

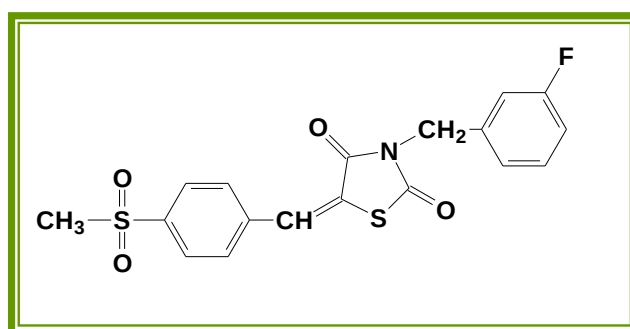


Figura 24 – 3-(3-flúor-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57)

O composto 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-60) revelou ser mais ativo na dose de 3 mg/Kg na inibição (58%) da migração celular que o composto 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-61) (Figura 25), onde foi observada uma redução da inibição inflamatória (24%). Para esse resultado, propomos que os substituintes 5-bromo-2-metóxi no grupamento benzilidênico contribui positivamente para a atividade antiinflamatória.

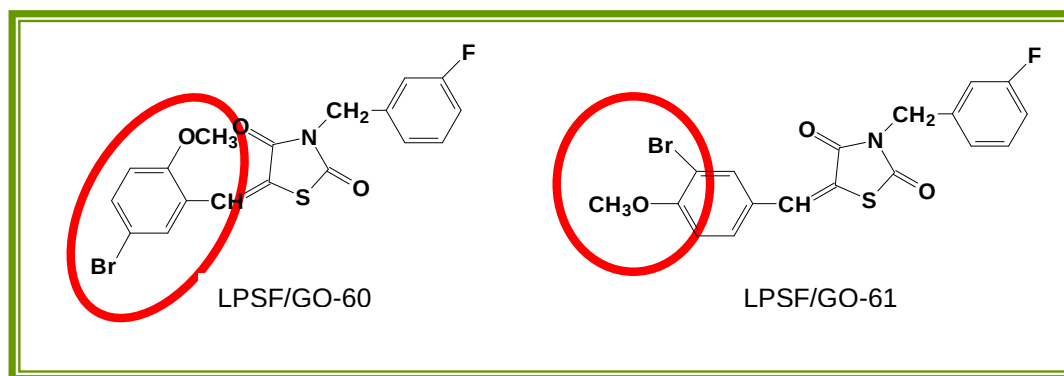


Figura 25 - Análogos da série 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona

Para o composto LPSF/GQ-92, o radical 4-OCH₃ se mostrou relevante para o aumento da inibição (62%) migratória celular. Um estudo realizado por Ottanà e colaboradores (2005) demonstrou que o substituinte 4-OCH₃ na posição *para* do grupamento benzilidênico do derivado 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-fenilimino-3-propil-tiazolidina-2,4-diona possui considerada contribuição para ação antiinflamatória (Figura 26).

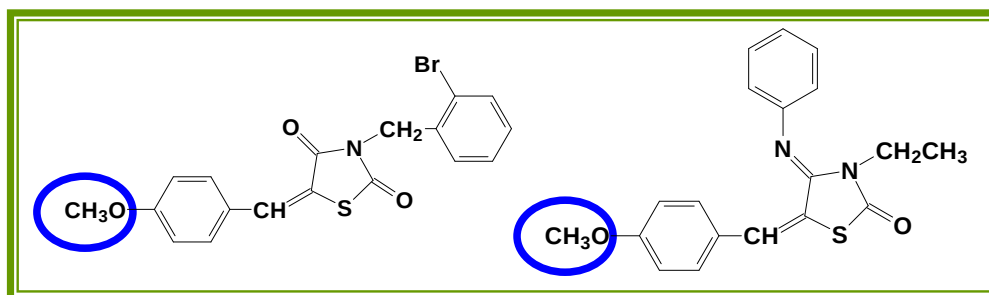


Figura 26 - Compostos 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-92) e 5-(4-metóxi-benzilideno)-2-fenilimino-3-propil-tiazolidina-2,4-diona

O composto 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-113B) (Figura 27) se sobressaiu entre os outros derivados testados na dose de 3 mg/Kg demonstrando a melhor atividade antiinflamatória com percentuais de inibição de migração celular de 48%, 66% e 86%, nas doses de 0,3 mg/Kg, 3 mg/Kg e 30 mg/Kg, respectivamente (Gráfico 2). Também observamos que o derivado LPSF/GQ-113B revelou atividade antiinflamatória semelhante ao composto padrão, a rosiglitazona, que alcançou um nível de inibição da migração celular de 72% na mesma concentração.

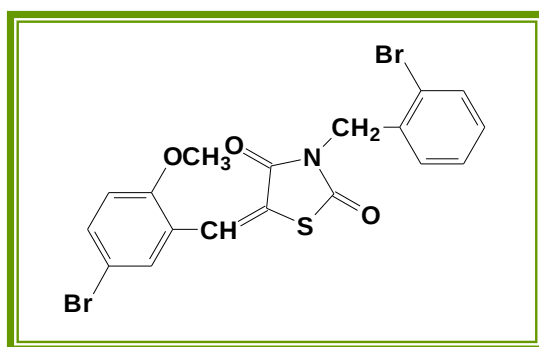


Figura 27 - Composto 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-113B)

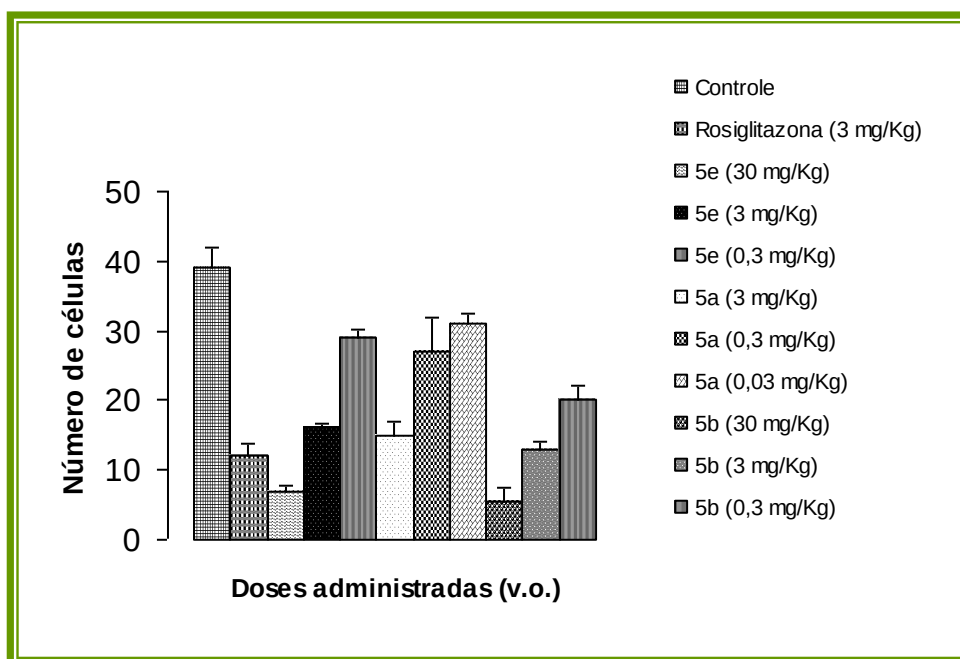


Gráfico 2 – Resultados observados em doses de 0,03 mg/Kg, 0,3 mg/Kg, 3 mg/Kg e 30 mg/Kg

A substituição do radical 3-flúor-benzil pelo grupamento 2-bromo-benzil na posição 3 do núcleo tiazolidina-2,4-diona no derivado de mesmo grupamento benzilidênico (LPSF/GQ-60), nos conduzindo ao composto LPSF/GQ-113B (Figura 28), demonstrou um aumento da inibição migratória celular quando testados na dose de 3 mg/Kg. Esse resultado provavelmente demonstra a influência do átomo de flúor para redução da atividade antiinflamatória devido ao seu caráter mais hidrofílico por possuir volume atômico semelhante ao hidrogênio. Diferentemente do grupamento 2-bromo que possui maior capacidade de transporte *trans*-membrana, por apresentar maior caráter de hidrofobicidade (THOMAS, 2003).

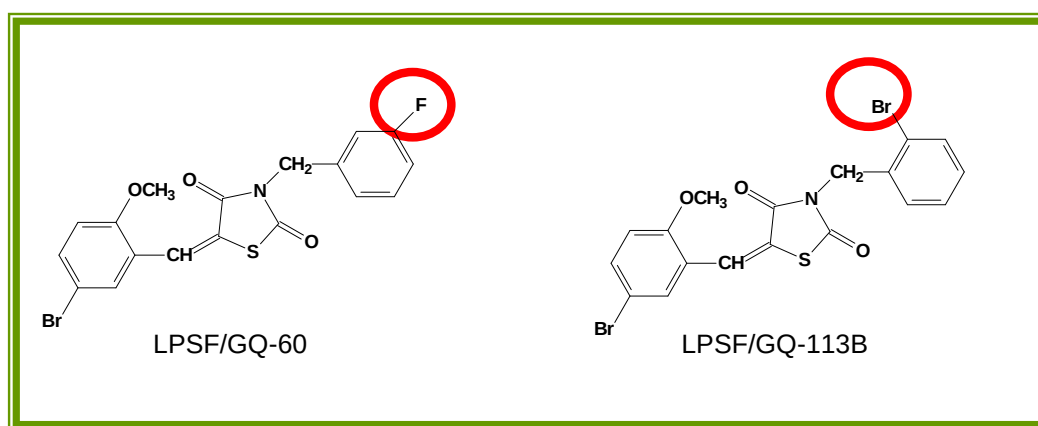
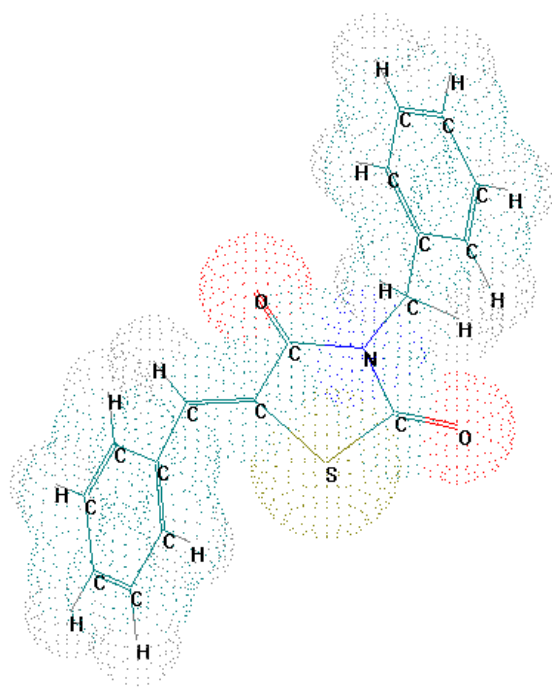


Figura 28– Substituição do grupamento benzílico nos derivados da série 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona

Os resultados obtidos nesse estudo demonstram que os compostos testados nas doses de 0,3 mg/Kg, 3 mg/Kg e 30 mg/Kg (LPSF/GQ-92 e LPSF/GQ-113B) e o derivado LPSF/GQ-92 que foi testado em doses de 0,03 mg/kg, 0,3 mg/Kg e 3 mg/Kg, são dose-dependentes, uma vez que o percentual de inibição da migração celular aumentou com o aumento da dose administrada.

Os resultados obtidos são significativos, visto que todos os compostos testados possuem atividade antiinflamatória. Contudo, estudos mais aprofundados são necessários, o que não nos permitem sugerir um mecanismo de ação antiinflamatório para esses derivados.



Conclusões

6-CONCLUSÕES

Nesse estudo, foram obtidos dez novos compostos tiazolidínicos 3,5-disubstituídos das séries 5-benzilideno-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) e 5-benzilideno-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ) apresentando na última etapa rendimentos que variaram entre 31 e 77%.

Todos os compostos tiveram suas estruturas comprovadas pela análise de seus espectros de RMN¹N e I.V.

Foram realizadas a atividade antiinflamatória dos sete compostos tiazolidínicos selecionados: 3-(3-flúor-benzil)-5-(4-metilsulfonil-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-57); 5-(4-cloro-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-59); 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-60); 5-(3-bromo-4-metóxi-benzilideno)-3-(3-flúor-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-61); 3-(3-flúor-benzil)-5-(3,4,5-trimetóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-64); 3-(2-bromo-benzil)-5-(4-metóxi-benzilideno)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-92); 5-(5-bromo-2-metóxi-benzilideno)-3-(2-bromo-benzil)-tiazolidina-2,4-diona (LPSF/GQ-113B).

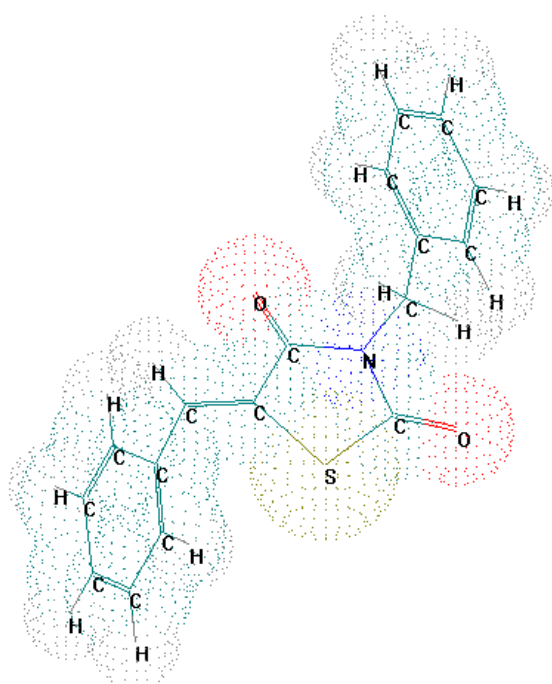
A atividade antiinflamatória foi investigada no modelo de air-pouch induzido por carragenina em camundongos. Os resultados demonstraram que os compostos apresentaram caráter inibidor da resposta inflamatória induzida por carragenina com percentuais de inibição de migração celular entre 24 e 66% na dose de 3 mg/kg.

Os derivados LPSF/GQ-60, LPSF-GQ-57, LPSF/GQ-92 e LPSF/GQ-113B se sobressaíram dentre os outros testados, visto que apresentaram atividade superior a 50% de inibição da migração leucocitária. Destacamos que o composto LPSF/GQ-60 apresentou atividade antiinflamatória significativamente superior a observada ao derivado LPSF/GQ-61. O composto LPSF/GQ-113-B demonstrou ser o mais ativo com percentual de 66% de

inibição da migração celular. Sugerimos que o derivado mencionado demonstra a contribuição do átomo de bromo em posição *orto* no grupamento benzílico, diferentemente do composto LPSF/GQ-60 que apresentou uma moderada redução da atividade antiinflamatória.

Dessa forma, as características estruturais dos derivados das séries LPSF/GQ-54 e LPSF/GQ-56 contribuíram consideravelmente para a ação antiinflamatória. Os resultados obtidos por essas séries são de fundamental importância para comprovação do potencial antiinflamatório dos derivados tiazolidínicos 3,5-dissubstituídos.

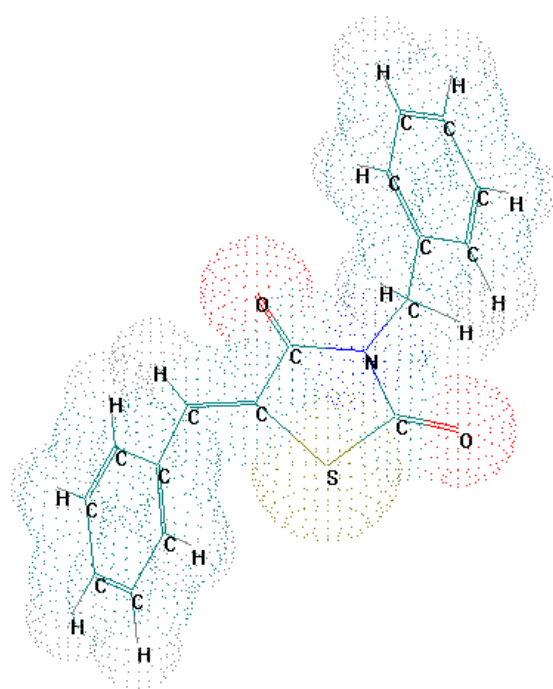
No entanto, não podemos sugerir nenhum mecanismo de ação dos derivados testados nesse estudo, uma vez que são necessários estudos complementares.



Perspectivas

7-PERSPECTIVAS

Temos como perspectivas estudos mais específicos a fim de elucidar o mecanismo de ação dessas novas tiazolidinas-2,4-dionas. Em paralelo, faz-se necessário a realização de ensaios farmacológicos de analgesia, toxicidade aguda e mensuração de mediadores antiinflamatórios com o objetivo da otimização dessa série de compostos. Dessa forma, poderemos contribuir para obtenção de novos compostos tiazolidínicos candidatos a fármacos antiinflamatórios mais específicos e menos tóxicos.



Referências Bibliográficas

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADI, A. H.; HEGAZY, G. H.; ZAHER, A. A. E. Synthesis of novel 4-substituted-7-trifluoromethylquinoline derivatives with nitric oxide releasing properties and their evaluation as analgesic and anti-inflammatory agents. **Bioorg. Med. Chem.** V.13, p. 5759–5765, 2005.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª edição, Ed. Elsevier, p. 255-272, 2005.

ALBUQUERQUE, J.F.C.; ROCHA FILHO, J.A.; BRANDÃO, S.S.F.; LIMA, M.C.A.; XIMENES, E.A.; GALDINO, S.L.; PITTA, I.R.; CHANTEGREL, J.; PERRISSIN, M.; LUU-DUC, C. Synthesis and antimicrobial activity of substituted imidazolidinediones and thioxoimidazolidinones. **II Farmaco**, V. 54, p. 77-82, nov.1999.

ALENCAR M.M.A., PINTO M.T., OLIVEIRA D.M., PESSOA, A.W.P., CÂNDIDO P.I.A., VIRGÍNIO C.G., COELHO H.S.M., ROCHA M. .F. G. Margin of safety of meloxicam in dogs: deleterious **Ciênc. Rural**. Santa Maria.V. 33, p. 525-532, 2003.

ARAUJO, L. F.; SOEIRO, A. M.; FERNANDES, J. L.; C. V. S. JÚNIOR. Eventos Cardiovasculares: Um Efeito da Classe dos Inibidores de COX-2. **Arq. Brás. Card.** V. 85, n. 3, Setembro 2005.

AYOUB, S.S.; BOTTING, R.M.; GOORHA S.; COLVILLE-NASH, P.R. ; WILLOUGHBY, D.A. ; BALLOU L.R. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. **Proc. Natl. Acad. Sci.** V.101, p. 11165–9, 2004.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R. A Química Medicinal de N-Acildrazonas: Novos Compostos-Protótipos de Fármacos Analgésicos, Antiinflamatórios e Anti-Trombóticos. **Quím. Nova.** V. 25, p. 129-148, 2002.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R. Estratégia de Simplificação Molecular no Planejamento Racional de Fármacos: A Descoberta de Novo Agente Cardioativo. **Quím. Nova.** V. 25, p. 1172-1180, 2002.

BARROS-GARCIA, F.J.; BERNALTE-GARCIA, A.; HIGES-ROLANDO, F.J.; LUNA-GILES, F.; MALDONADO-ROGADO, M.A.; VINUELAS-ZAHINOS, E. Synthesis, crystal structure, spectroscopic and magnetic properties of copper(II) complexes with 2-(2-pyridyl)imino-N-(2-thiazolin-2-yl)thiazolidine (PyTT). **Inorg. Chim. Acta.** V.357, p. 3574–3582, 2004.

BATISTA, A.C. **Avaliação da Expressão da Enzima Óxido Nítrico Sintase Induzível (iNOS) em Gengivites Associadas à Placa Dentobacteriana e Perodontites Crônicas Localizadas.** 2001. (Mestrado em Odontologia) Departamento de Odontologia, Bauru, São Paulo.

BELIZÁRIO, J. E. Citocinas: os guias das defesas do organismo. **Rev. Ciênc. Hoje.** V. 38, Nº 226, p. 36-43, 2006.

BEZERRA, M.M.; LIMA, V.L.; ALENCAR, V.B.M.; BRITO, G.A.C.; RIBEIRO, R.A.; ROCHA, F.A.C. Bloqueio seletivo da ciclooxigenase tipo 2 inibe a reabsorção óssea inflamatória em ratos. **Rev. Bras. Reumatol.** V. 41, n. 1, p. 7-13, 2001.

BOTTING, R. M. Cyclooxygenase: Past, Present and Future. A Tribute to John R. Vane (1927–2004). **J. Therm. Biol.** V. 31, p. 208-219, 2006.

BROW, F.C. 4-thiazolidinones. **Chem. Rev.**, v.61, n.5, p. 463-521, 1961. In: LIMA, J. G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural. Ser. Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20, n.1/2, p.1-8 1998.

BUCKINGHAM, R. E. Thiazolidinediones: Pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory properties for tissue protection. **Hepatol. Res.** V. 33, p.167–170, 2005.

CAMPBELL, J.A.; BORDUNOV, V.; BROKA, C. A.; BROWNER, M.F.; KRESS, J.M.; MIRZADEGAN, T.; RAMESHA, C.; SANPABLO, B.F.; STABLER, R.; TAKAHARA, P.; VILLASENOR, A.; WALKER, K.A. M.; WANG, J. H.; WELCH, M.; WELLER, P. Rational design of 6-methylsulfonylindoles as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V. 14, p. 4741–4745, 2004.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, ROSEMARY, D. S.; SANTOS, F. R. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. **Rev. Bras. Anesthesiol.** V. 54: n. 3: p. 448 – 464, 2004.

CECCON, M. E. J. R.; VAZ, F. A. C.. Inflammatory mediators in the diagnosis of sepsis in newborn infants. **Pediat.** V. 26, n.2, p.110-9, 2004.

CELOTTI, F.; LAUFER, S. Anti-inflammatory Drugs: New Multitarget Compounds to Face an old Problem. The Dual Inhibition Concept. **Pharmacol. Res.** V. 43, No. 5, 2001

CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. Óxido Nítrico. Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, V. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.

CHARLIER, C.; MICHAUX C.; Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Eur. J. M. Chem.** V. 38, p. 645-659, 2003.

CHEN, Q. H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Design, synthesis, and biological evaluation of linear 1-(4-, 3-or 2-methylsulfonylphenyl)-2-phenylacetylenes: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** V. 13, p. 6425–6434, 2005.

CHEN, Q.H.; RAO, P. N. P. ; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of a novel class of rofecoxib analogues as dual inhibitors of cyclooxygenases (COXs) and lipoxygenases (LOXs). **Bioorg. Med. Chem.** V.14, p.7898–7909, 2006.

CHO, M.N.C.; LEE, W. S.; HONG, JI.T.; PARK, S.W.; MOON, D.C.; PAIK, S.; YOON, D.O.Y. 5-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene) thiazolidine-2,4-dione modulates peroxisome proliferators-activated receptor γ in 3T3-L1 adipocytes: Roles as a PPAR γ ligand. **Mol. Cel. Endocrinol.** V. 242, p. 96–102, 2005.

CIRINO, G.; FIORUCCI, S.; SESSA, W. C. Endothelial nitric oxide synthase: the Cinderella of inflammation? **Trends Pharmacol. Sci.** V.24 n.2, 2003.

COCCO, M. T.; CONGIU, C.; ONNIS, V.; MORELLI, M.; CAULI, O. Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties **Eur. J. Med. Chem.** V. 38, p. 513-518, 2003.

COPE, A.C.; HOFMANN, C.M.; WYCKOFF, C.; HARDENBERGH, E. Condensation reactions. II. Alkylidene cyanoacetic and malonic esters. **J. Am. Chem. Soc.**, V. 63, p. 3452-3456, 1941.

COUTO, J.A. **Novos Compostos 5-(4-metil-sulfonil-benzilideno)-imidazolidínicos e tiazolidínicos: Síntese, Elucidação Estrutural e Atividade Antiinflamatória.** 2006. (Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos) Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Recife. Brasil.

CROSBY , MI. B.; SVENSON , J.; GILKESON , G. S.; NOWLING, T. K.. A novel PPAR response element in the murine iNOS promoter **Mol. Immunol.** V.42, p. 1303–1310, 2005.

CUI, X.; YANG, S.C.; SHARMA, S.; HEUZE-VOURC'H, N.; DUBINETT, S. M. IL-4 regulates COX-2 and PGE2 production in human non-small cell lung cancer. **Biochem. Bioph. Res. Co.** V. 343, p. 995–1001, 2006.

CUZZOCREAA, S.; PISANO, B.; DUGOA, L.; IANARO, A.; MAFFIAB, P.; PATEL, N. S.A.; PAOLAA, R.; IALENTIB, A.; GENOVESEA, T.; CHATTERJEE, P. K.; ROSAB, M.; CAPUTIA, A. P.; THIEMERMANN, C. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation. **Eur. J. Pharmacol.** V.483, p. 79– 93, 2004.

DAMIANI, D. ; SETIAN, N.; VAË, D. Corticosteróides - Conceitos Básicos e Aplicações Clínicas. **Pediatr.** V. 6, p. 160-166, 1984.

DANDONA, P.; CHAUDHURI, A. Anti-inflammatory and Antiatherogenic Effects of Insulin Pareshe. **Exce. Med.** V. 1, p. 11-17, 2006.

DAVIS, J.; DAINS, F.B. **Am. Chem. Soc.**, 16, 341-145, 1935. *In*: LIMA, J. G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural. Ser. Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20,n.1/2,,p.1-8 1998.

DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S.B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; PUTTE, L. B. A. V.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease **FASEB J.** V. 12, p. 1063–1073, 1998.

DUQUE, J.; DÍAZ-MUÑOZ, M. D.; FRESNO, M.; IÑIGUEZ, M. A. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 β in colon carcinoma cells **Cell. Signal.** V.18, p. 1262–1269, 2006.

DUSSE, L. M. S. A.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J. Bras. Patol. Med. Laboratorial**. Rio de Janeiro, V. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EUN, C. S.; HAN, D. S.; LEE, S.; PAIK, C. H.; CHUNG, Y. W.; LEE, JI.; HAHM, J. S. Attenuation of Colonic Inflammation by PPAR γ in Intestinal Epithelial Cells: Effect on Toll-like Receptor Pathway. **Digest. Dis. Sci.** V. 51, n. 4, p. 693-697, 2006.

FINKBEINER, H. The carboxylation of hydantoins. **J. Org. Chem.**, V. 30, p. 3414-3419, 1965.

FIORICCI, S.; MELI, R.; BUCCI, M.; CIRINO, G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? **Biochem. Pharmacol.** V.62, p. 1433–1438, 2001.

GADDI, A.; CICERO, A. F.G.; PEDRO, E. J. Clinical perspectives of anti-inflammatory therapy in the elderly: the lipoxigenase (LOX)/cyclooxygenase (COX) inhibition concept. **Arch. Gerontol. Geriatr.** V. 38, p. 201–212, 2004.

GHOSE, R.; MULDER, J.; FURSTENBERG, R. J. V.; THEVANANTHER, S.; KUIPERS, F.; KARPEN, S. J. Rosiglitazone attenuates suppression of RXR α -dependent gene expression in inflamed liver. **J. of Hepatol.** V.46, p. 115-123, 2007.

GILROY, D. W.; TOMLINSON, A.; WILLOUGHBY, D. A. Differential effects of inhibition of isoforms of cyclooxygenase (COX-1, COX-2) in chronic inflammation. **Inflamm. res.** V. 47, p. 4779–85, 1998.

GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Editora Guanabara Koogar, 10^a edição, 2003.

GLEZER, I. ; MARCOURAKISA, T.; AVELLARC, M. C. W. ; GORENSTEINA, C.; SCAVONE, C.. O Fator de Transcrição NF- κ B nos Mecanismos Moleculares de Ação de Psicofármacos. **Rev. Bras Psiquiatr.** V. 22, p. 26-30, 2000.

GONZALEZ, I. C.; LAMAR, J.; IRADIER, F.; XU, Y.; WINNEROSKI, L. L.; YORK, J.; YUMIBE, N.; ZINK, R.; RAFIZADEH, C. M.; ETGEN, G.J.; BRODERICK, C. L.; MANTLO, B. A. O. N. Design and synthesis of a novel class of dual PPAR α / δ agonists **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V. 17, p. 1052–1055, 2007.

GREGOR, J.I.; KILIANA, M.; HEUKAMPB, I.; KIEWERTA, C.; KRISTIASENC, G.; SCHIMKED, I.; WALZE, M.K.; JACOBIA, C.A.; WENGERE, F.A. Effects of selective COX-2 and 5-LOX inhibition on prostaglandin and leukotriene synthesis in ductal pancreatic cancer in Syrian hamster. **Prostag. Leukotr. Ess. Fatty Acids.** V.73, p.89–97, 2005.

<http://digilander.libero.it/rheumatology/IMAGES/ventur2002mani.jpg> - acesso em: 06/08/2007

HILÁRIO, M.O.; TERRERI MT, L. C.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **J Pediatr.** V.82, p. 206-12, 2006.

HOECHERL, K.; ENDEMANN, D. ; KAMMERL, M. C.; GROBECKER, H. F.; KURTZ, A. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats **Brit. J. Pharmacol.** V. 136, p. 1117- 1126, 2002.

JAHNG, Y.; ZHAO, L.X.; MOON, Y.S.; BASNET, A.; KIM, E.; CHANG, H. W.; JU, H. K.; JEONG, T. C.; LEEA, E.S. Simple aromatic compounds containing propenone moiety show considerable dual COX/5-LOX inhibitory activities. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V.14 2559–2562, 2004.

JEONG, Tae-Sook; KIM, Ju-Ryoung; KIM, K.S.; CHO, Kyung-Hyun; BAE, Ki-Hwan; LEE, W.S. Inhibitory effects of multi-substituted benzylidenethiazolidine-2, 4-diones on LDL oxidation. **Bioorg. Med. Chem.** V.12, p.4017-4023, 2004.

KAPOOR, M.; KOJIMA, F.; YANG, L. ; CROFFORD, L. J. Sequential induction of pro- and anti-inflammatory prostaglandins and peroxisome proliferators-activated receptor-gamma during normal wound healing: A time course study. **Prostag. Leukotr. Ess. Fatty Acids**. V. 76, p. 103–112, 2007.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica** 8ª Edição, Editora Guanabara Koogan, 2003.

KELLER, A. C.; RODRIGUEZ, D.; RUSSO, M. Nitric oxide paradox in asthma. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V. 100, p. 19-23, 2005.

KHANNA, S.; MADAN, M.; VANGOORI, A.; BANERJEE, R.; THAIMATTAM, R.; BASHA, S. K. J.S.; RAMESH, M.; CASTURIB, S. R.; PALA, M. Evaluation of glycolamide esters of indomethacin as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** V. 14, p. 4820–4833, 2006.

KIM, B. ; JOONG, B. ; LEE, H. ; KANG, S. K. ; LEE, J. H. ; SHIN, J. S. ; KILAHN, S. ; HONG, C. I.; SOOYOON, S. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione **Eur. J. Med. Chem.** V. 39, p. 433–447, 2004.

KIM , H. ; KIM , S.; CHANG , S.; HWANG, H. J.; CHOI, Y.N. Anti-arthritic effect of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice **Int. Immunopharmacol.** V.7, p. 1286–1291, 2007.

KIS, B.; SNIPES, J. A.; GASPAR, T.; LENZSER, G.; TULBERT, C. D. ; BUSIJA, D. W. Cloning of cyclooxygenase-1b (putative COX-3) in mouse **Inflamm. Res.** V. 55, p. 274–278, 2006.

KOO, H.J.; LIM, K.H.; JUNG, H.J.; PARK, E.H. Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin. **J. Ethnopharmacol.** V. 103, p. 496–500, 2006.

KOROLKOVAS, A. Fundamentos de Farmacologia Molecular: base para o planejamento de fármacos, 2ªed., p. 74–123, 1977. *In*: SILVA, A. A. R.; GÓES, A. J.S.; LIMA, W. T.; MAIA, M. B.S. Antiedematogenic Activity of Two Thiazolidine Derivatives: *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene) Rhodanine (GS26) and *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2,4-thiazolidinedione (GS28) **Chem. Pharm. Bull.** V. 51, n.12, p. 1351—1355, 2003.

KOTA, B. P.; HUANG, TOM H.W.; ROUFOGALIS, B. D. An overview on biological mechanisms of PPARs. **Pharmacol. Res.** V. 5, p. 85–94, 2005.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Pro-inflammatory Cytokines and Pain **Rev. Bras. Reumatol.** V. 46, n.3, p. 199-206, 2006.

KUREBAYASHI, S.; XUA, X. ; ISHII, S. ; SHIRAISHI, M. ; KOUHARA, H.; KASAYAMA, S. A novel thiazolidinedione MCC-555 down-regulates tumor necrosis factor- α -induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells. **Atherosclerosis.** V. 182, p. 71–77, 2005.

LAPPAS, M.; PERMEZEL, M. ; HOLDSWORTH, S. J.; PORTA, G. Z. A. ; RICE, G. E. Antiinflammatory effects of the cyclopentenone isoprostone 15-A2-IsoP in human gestational tissues **Free Radical Bio. Med.** V. 42, p. 1791–1796, 2007.

LAWRENCE, T.; GILROY, D. W.; COLVILLE-NASH, P. R.; WILLOUGHBY, D. A. Possible new role for NF- κ B in the resolution of inflammation **Nat. Med.** V. 7, n. 12, p. 1291-1297, 2001.

LEE, J. W.; BAJWA, P. J.; CARSON, M. J.; JESKE, D. R.; CONG, Y. ; ELSON, C. O.; LYTLE, C.; STRAUS, D. S. Fenofibrate Represses Interleukin-17 and Interferon-Expression and Improves Colitis in Interleukin-10–Deficient Mice **Gastroenterology.** V. 133, p.108–123, 2007.

LEE, K. S.; KIM, S. R.; PARK, S. J.; PARK, H. S.; MIN, K. H.; JIN, S. M.; LEE, M. K.; KIM, U. H.; LEE, Y. C. Peroxisome proliferator activated receptor-g modulates reactive oxygen species generation and activation of nuclear factor-kB and hypoxia-inducible factor 1a in allergic airway disease of mice. **J. Allergy Clin. Immunol.** V. 118, n. 118, p. 121-127, 2007.

LEITE, L. F. C. C. ; PITTA, I. R. ; GALDINO, S. L. ; VIDAL, S. ; HERNANDES, M. Z. ; LIMA, M. C. A. ; BARBE, J. ; Mourão, R.H.V. ; VIEIRA, E. S. . Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of Thiazolidinediones with Potential Hypoglycemic and Hypolipidemic Activities. **Eur. J. Med. Chem.**, França, V. 1, p. 1, 2007

LEVAL, X.; DELARGE, J.; SOMERS, F.; TULLIO, P.; HENROTIN, Y.; PIROTTE, B.; DOGNÉ, J.M. Recente advances in inducible cyclooxygenase (COX-2) inhibition **Curr. Med. Chem.** V. 7, p. 1041-1062, 2000.

LI, Y. X.; WANG, S. H.; LI, Z. M.; SU, N.; ZHAO, W. G. Synthesis of novel 2-phenylsulfonylhydrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiazolidine-4-ones from thiosemicarbazide precursors. **Carbohydr. Res.** V. 341, p. 2867–2870, 2006.

LIBERMAN, D.; HIMBERT, J.; HENGL.; L. Bull. Soc. Chim. Fr. p.1120-1124, 1948. *In*: LIMA, J. G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural. Ser. Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20,n.1/2,.p.1-8 1998.

LIMA, J. G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural. Ser. Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20,n.1/2,.p.1-8 1998.

LINTON, M. F.; FAZIO, S. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. **Curr. Opin. Pharmacol.** V. 4, p. 116–123, 2004.

LITTLE, D.; JONES, S. L.; BLIKSLAGER, A. T. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and the Intestine. **J. Vet. Intern. Med.** V. 21, p. 367–377, 2007.

LIU, H.B.; HU, Y.S.; MEDCALF, R.L.; SIMPSON, R.W.; DEAR, A.E.

Thiazolidinediones inhibit TNF α induction of PAI-1 independent of PPAR γ activation. **Biochem. Bioph. Res. Co.** V. 334, p. 30–37, 2005.

LO, C.P.; SHROPSHIRE, E.Y.; CROXALL, W.J. J. Am. Chem. Soc., v. 75, p. 4845-4846, 1953. In: LIMA, J.G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural, Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20, n. 1/2, p 1-8, 1998.

LU, H.; OUYANG, W.; HUANG, C. Inflammation, a Key Event in Cancer Development. **Mol. Câncer. Res.** V.4, p. 1-13, 2006.

MACHADO, M. M.; ROSA, A. C. F.; BARROS, N. ; CERRI, L. M. O.; AZEREDO, L. M.; CERRI, G. G. Pancreatite Aguda Leve: Avaliação pela Ultra-Sonografia. Estudo Prospectivo. **Radiol. Brás.** V. 35, p. 213–216, 2002.

MAENG, Y.S.; MIN, J. K. ; KIM, J.H.; YAMAGISHI, A.; MOCHIZUKI, N.; KWON, J.Y.; PARK, Y.W.; KIM, Y.M.; KWON, Y.G. ERK is an anti-inflammatory signal that suppresses expression of NF- κ B-dependent inflammatory genes by inhibiting IKK activity in endothelial cells. **Cell. Signal.** V. 18, p. 994–1005, 2006.

MAGALHÃES, L.R. **Síntese e Avaliação das Atividades Anti-inflamatória e Antinociceptiva de Derivados 5-benzilideno-3-(fenil-benzil)-tiazolidina-2,4-dionas**. 2007. (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos)
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

MANTOVANI, A ; BALKWILL, F. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet** . V. 357, p. 539–45, 2001.

MATSUNAGA, A.; KAWAMOTO, M.; SHIRAISHI, S.; YASUDA, T.; KAJIYAMA, S.; KURITA, S.; YUGE, O. Intrathecally administered COX-2 but not COX-1 or

COX-3 inhibitors attenuate streptozotocin-induced mechanical hyperalgesia in rats. **Eur. J. Pharmacol.** V.554, p.12–17, 2007.

MAZUMDER, U.K.; GUPTA, M.; MANIKANDAN, L.; BHATTACHARYA, S.; HALDAR, P.K.; ROY, S. Evaluation of anti-inflammatory activity of Vernonia cinerea Less extract in rats. **Phytomedicine**. V. 10, p. 185–188, 2003.

MELO, J. O. F. . Heterocíclicos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de separação, aplicações e atividades Farmacológicas. **Quim. Nova**, V. 29, N. 3, p. 569-579, 2006.

MERIC, J.B.; ROTTEY, S.; OLAUSSEN, K.; SORIA, J.C.; KHAYAT, D.; RIXE, O.; SPANO, J. P. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. **Oncology Hematology**. V. 59, p. 51-64, 2006.

MORAES, L. A.; PIQUERAS, L.; BISHOP-BAILEY, D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. **Pharmacol. Therapeut.** V. 110, p. 371 – 385, 2006.

MOREAU, A.; CHEN, Q.H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Design, synthesis, and biological evaluation of (E)-3-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(aryl)acrylic acids as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases. **Bioorg. Med. Chem.** V. 14, p. 7716–7727, 2006.

MORIKAWA, K.; NONAKAA, M.; NARAHARAA, M.; TORIIB, I.; KAWAGUCHIC, K.; YOSHIKAWAC, T.; KUMAZAWAD, Y.; MORIKAWA, S. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. **Life Sciences**. V. 74, p. 709–721, 2003.

MOURÃO, R.H.; SILVA, T.G.; SOARES, A.L.M.; VIEIRA, E.S.; SANTOS, J.N.; LIMA, M.C.A.; LIMA, V.L.M.; GALDINO, S.L.; BARBE, J.; PITTA, I.R. Synthesis and Biological Activity of Novel Acridinylidene and Benzylidene thiazolidinediones **Eur. J. Med. Chem.** V. 40, p. 1129–1133, 2005.

NAVIDPOUR, L.; SHAFAROODI, H.; ABDI, K.; AMINI, M.; GHahremani, M.H.; DEHPour, A.R.; SHAFIEE, A. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkythio-4,5-diaryl-4*H*-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** V. 14, p. 2507-2517, 2006.

OGATA e TSUSHIDA, **J. Amer. Chem. Soc.**, 1959. *In*: ZABICKY, J. **J. Chem. Soc.** The Kinetics and Mechanism of Carbonyl-Methylene Condensation Reactions. p. 683-687, 1961.

OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M.L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; PAOLA, R.D.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S.; VIGORITA, M.G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. **Bioorg. Med. Chem.** V.13, p.4243-4252, 2005.

OTTANÀ, R.; CAROTTI, S.; LANDINI, R. M; CHIRICOSTA, G.; CACIAGLI, B.; VIGORITA M. G.; MINI, E.. In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V. 15, p. 3930–3933, 2006.

OZDOL, N. C.; MELLI, M. Formation of 8-isoprostaglandin F2a and prostaglandin E2 in carrageenan-induced air pouch model in rats. **Eur. J. Pharmacol.** V. 506, p. 189– 197, 2004.

PALASKA, E.; SAHIN, G.; KELICEN, P.; DURLU, N. T.; ALTINOK, G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. **Il Farmaco.** V. 57, p. 101–107, 2002.

PASSOS, G. F.; FERNANDES, E. S.; CUNHA, F. M. DA; FERREIRA, J.; PIANOWSKI, L. F.; CAMPOS, M. M.; CALIXTO, J. B. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenácea* **J. Ethnopharmacol.** V. 110, p. 323–333, 2007.

PARK, J. Y.; PILLINGER, M. H.; ABRAMSON, S. B. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: The role of PGE2 synthases. **Clin. Immunol.** V. 119, p. 229-240, 2006.

PEREIRA, D.T.M. **Síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade antiinflamatória de derivados tiazolidínicos e imidazolidínicos.** 2003. (Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos) Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Recife. Brasil.

PEREIRA, D.T.M. **Síntese, Comprovação Estrutural e Atividade Antiinflamatória de Compostos Tiazolidinônicos-3,5-Dissubstituídos.** 2007. (Doutorado em Ciências Biológicas) Departamento de Antibióticos – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, Brasil.

PINNA, G. F.; FIORUCCIA, M.; REIMUNDA, J. M.; TAQUETA, N.; ARONDEL, YVES; MULLER, C. D. Celastrol inhibits pro-inflammatory cytokine secretion in Crohns disease biopsies. **Biochem. Bioph. Res. Co.** V. 322, p. 778–786, 2004.

PITTA, I.R.; LIMA, M.C.A; GALDINO, S; BARBE, J. Compostos arilidenotiazolidinadiônicos com atividade hipoglicêmica Br, PI 0144/02 em 10/04/2003.

RABINOVICH, G. A. Apoptosis as a Target for Gene Therapy in Rheumatoid Arthritis **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V. 95, p. 225-233, 2000.

RANATUNGE, R. R.; AUGUSTYNIAK, M.E.; DHAWAN, V.; ELLIS, J. L.; GARVEY, D. S.; JANERO, D. R.; LETTS, L. G.; RICHARDSON, S. K.; SHUMWAY, M.; TROCHA, A. M.; YOUNG, D.V.; ZEMTSEVA, I. S. Synthesis and anti-inflammatory activity of a series of N-substituted naproxen glycolamides: Nitric oxide-donor naproxen prodrugs. **Bioorg. Med. Chem.** V. 14, p. 2589–2599, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia** 5ª Edição, Editora Elsevier, 2004.

RAO, P. N. P.; CHEN, Q.H.; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-yn-1-ones as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** V.15, p. 4842–4845, 2005.

RIOJA, I.; UBEDA, A.; TERCENIO, M. C.; GUILLEN, I.; RIGUERA, R.;QUINTELA, J. M.; PEINADOR, C; GONZALEZ, L. M.; ALCARAZ, M.J. An anti-inflammatory ditriazine inhibiting leukocyte functions and expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2. **Eur. J. Pharmacol.** V.397, p. 207–217, 2000.

RIZZO, G.; FIORUCCI, S. PPARs and other nuclear receptors in inflammation. **Curr. Opin. Pharmacol.** V. 6, p. 421–427, 2006.

ROCHA, F. A. C.; ROCHA, J. C.S.; PEIXOTO, M. E. B.; JANCAR, S.; CUNHA, F. Q.; RIBEIRO, R.A. Effect of Nitric Oxide Synthase in Articular Inflammatory Pain and Cellular Influx of Zymosan-induced Arthritis in Rats. **Rev. Bras. Reumatol.** V. 43, n. 4, p. 206-17, jul./ago., 2003

ROLLINS, M. D.; SUDARSHAN, S.; FIRPO, M. A.; ETHERINGTON, B. H.; HART, B. J.; JACKSON, H. H.; JACKSON, J. D.; EMERSON, L. L.; YANG, D. T.; MULVIHILL, S. J.; GLASGOW, R. E. Anti-inflammatory Effects of PPAR-g Agonists Directly Correlate With PPAR-g Expression During Acute Pancreatitis **J. Gastrointest. Surg.** V. 10, p. 1120–1130, 2006.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia.** 6ª Ed. Editora Manole, 2003.

ROMANO, M.; FAGGIONI, C.A. R.; SIRONI, M.; SACCO, S.; ECHTENACHER, B.; DI SANTO, E.;SALMONA, M.; GHEZZI, P. Carrageenan-induced Acute Inflammation in the Mouse Air-pouch Synovial Model. Role of Tumour Necrosis Factor. **Mediat. Inflamm.** V. 6, p. 32-38, 1997.

ROSA, I.; PAIS, M. J.; FÁTIMA, C.; QUEIROZ, A. Pancreatite aguda
Atualização e proposta de protocolo de abordagem. **Acta Méd. Port.** V. 17, p. 317-324, 2004.

SALVEMINI, D.; WANG, Z.; WYATT, P.S.; BOURDON, D.M.; MARINO, M.H.; MANNING, P.T.; CURRIE, M.G. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *Br J Pharmacol*, V. 118, p.829-38, 1996. *In*: CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. Óxido Nítrico. Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, V. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.

SANTOS, L. C.; UCHÔA, F. T.; MOURA, R. O.; LIMA, M.C.A.; GALDINO, S.L.; PITTA, I.R.; BAERBE, J. Synthesis and anti-inflammatory activity of new thiazolidine-2,4-diones, 4-thioxothiazolidinones and 2-thioxoimidazolidinones. **Heterocycl. Commun.** V.11, n.2, p.121-128, 2005.

SCHENONE, S.; BRULLO, C.; BRUNO, O.; BONDAVALLI, F.; RANISE, A.; FILIPPELLI, W.; RINALDI, B.; CAPUANOB, A.; FALCONE, G. New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities **Bioorg. Med. Chem.** V. 14, p. 1698–1705, 2006.

SCHUBERT, C.; HONG, S.; NATARAJAN, L.; MILLS, P. J.; DIMSDALE, J. E. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. **Brain Behav. Immun.** V. 2, p. 413–427, 2007.

SILVA, A. A. R.; GÓES, A. J.S.; LIMA, W. T.; MAIA, M. B.S. .Antiedematogenic Activity of Two Thiazolidine Derivatives: *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene) Rhodanine (GS26) and *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2,4-thiazolidinedione (GS28) **Chem. Pharm. Bull.** V. 51, n.12, p. 1351—1355, 2003.

SPRAGUE, J.M.; LAND, A.H. Heterocyclic compounds, 1957. *In*: LIMA, J.G. Alguns aspectos químicos do anel tiazolidina-2,4-diona. **Rev. Univ. Rural, Sér. Ciênc. Exatas e da Terra**, V. 18/20, n. 1/2, p. 1-8, 1998.

STEPHEN, B.; MILLER, M.D. Prostaglandins in Health and Disease: An Overview **Semin. Arthritis Rheum.** V.36, p.37-49, 2006.

STIENSTRA, R.; MANDARD, S.; TAN, N. S.; WAHLI, W.; TRAUTWEIN, C.; RICHARDSON, T. A.; LICHTENAUER-KALIGIS, E.; KERSTEN, S.; MULLER, M. The Interleukin-1 receptor antagonist is a direct target gene of PPARα in liver. **J. Hepatol.** V. 46, p. 869–877, 2007.

SÜLEYMAN, H.; MEHMET EMIN ; GLU, B. The Effects of Newly Synthesized Pyrazole Derivatives on Formaldehyde-, Carrageenan-, and Dextran-Induced Acute Paw Edema in Rats **Biol. Pharm. Bull.** V. 24, n.10, p.1133—1136, 2001.

SUNG , B.; PARK , S.; YU , B. P.; CHUNG, H. Y. Amelioration of age-related inflammation and oxidative stress by PPARγ activator: Suppression of NF-κB by 2,4-thiazolidinedione. **Exp. Gerontol.** V. 4, p. 590–599, 2006.

THOMAS, G. **Química Medicinal: Uma Introdução.** Editora Guanabara Koogan, 2003.

TOUYZ, R. M.; SCHIFFRIN, E. L. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications **Vasc. Pharmacol.** V.45, p. 19–28, 2006.

TSENG, Sung-Hui; LEE, Hsin-Hsueh; CHENB, Lih-Geeng; WU, Chih-Hsiung; WANG, Ching-Chiung. Effects of three purgative decoctions on inflammatory mediators. **J. Ethnopharmacol.** V.105, p. 118–124, 2006.

UCHÔA, F.D.T. **Síntese e avaliação da atividade antiinflamatória de 5-benzilideno-3-(4-clorobenzil)-tiazolidina-2,4-dionas.** 2004. (Mestrado em Biotecnologia de Produtos Bioativos) Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Recife. Brasil.

ULBRICH, H.; SOEHNLEIN, O.; XIE, X.; ERIKSSON, E.E.; LINDBOM, L.; ALBRECHT, W.; LAUFER, S.; DANNHARDT, G. Licofelone, a novel 5-LOX/COX-inhibitor, attenuates leukocyte rolling and adhesion on endothelium under flow. **Biochem. Pharmacol.** V.70, p. 30–36, 2005.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat. New Biol.** V. 231, p. 232-235, 1971.

VIGORITA, M.G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; MONFORTE, M.T.; TROVATO, A.; TAVIANO, M.F.; MICELI, N.; DE LUCA, G.; ALCARO, S.; ORTUZO, F. Chiral 3, 3'-(1, 2-Ethanediy)-bis[2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with Anti-Inflammatory Activity. Part 11: Evaluation of COX-2 Selectivity and Modelling. **Bioorg. Med. Chem.** V.11, p.999-1006, 2003.

XU, Y.; OLIVERSON, B. G.; SIMMONS, D. L. Trifunctional inhibition of COX-2 by extracts of *Lonicera japonica*: Direct inhibition, transcriptional and post-transcriptional down regulation **J. Ethnopharmacol.** V. 111, p. 667–670, 2007.

YAMANARI, M. G. I. ; KUNITAKE, T. A.; ALMEIDA, J. L. J.; JUKEMURA, J.; CUNHA, J. E. M.; MACHADO, CÉSAR, M. C.. Efeito da Hipertermia na Pancreatite Aguda Grave Experimental. **Rev. Col. Bras. Cir.** V. 34, p. 35-40. 2007.

YAMAZAKI, T.; MURAMOTO, M.; OE, T.; MORIKAWA, N.; OKITSU, O.; NAGASHIMA, T.; NISHIMURA, S.; KATAYAMA, Y.; KITAN, Y. Diclofenac, a non-steroidal anti inflammatory drug, suppresses apoptosis induced by endoplasmic reticulum stresses by inhibiting caspase signaling **Neuropharmacology** V.50, p. 558-567, 2006.

YIN, LIN-LIN; ZHANG, WEI-YU; LI, MING-HUI; SHEN, JING-KANG; ZHU, XING-ZU. CC05, a novel anti-inflammatory compound, exerts its effect by inhibition of cyclooxygenase-2 activity. **Eur. J. Pharmacol.** V. 520, p. 172 – 178, 2005.

WALLACE, J. L. Nitric Oxide as a Regulator of Inflammatory Processes **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, V.100, p. 5-9, 2005.

WIGLEY, P.; KAISER, P. Avian Cytokines in Health and Disease. **Braz. J. of Poultry Sci.** V.5, n.1, p. 1 – 14, 2003.

WIJK, J.P.H. V.; CABEZAS, M. CASTRO; COLL, B.; JOVEN, J.; RABELINK, T.J.; DE KONING, E.J.P. Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes **Atherosclerosis** V. 186, p. 152–159, 2006.

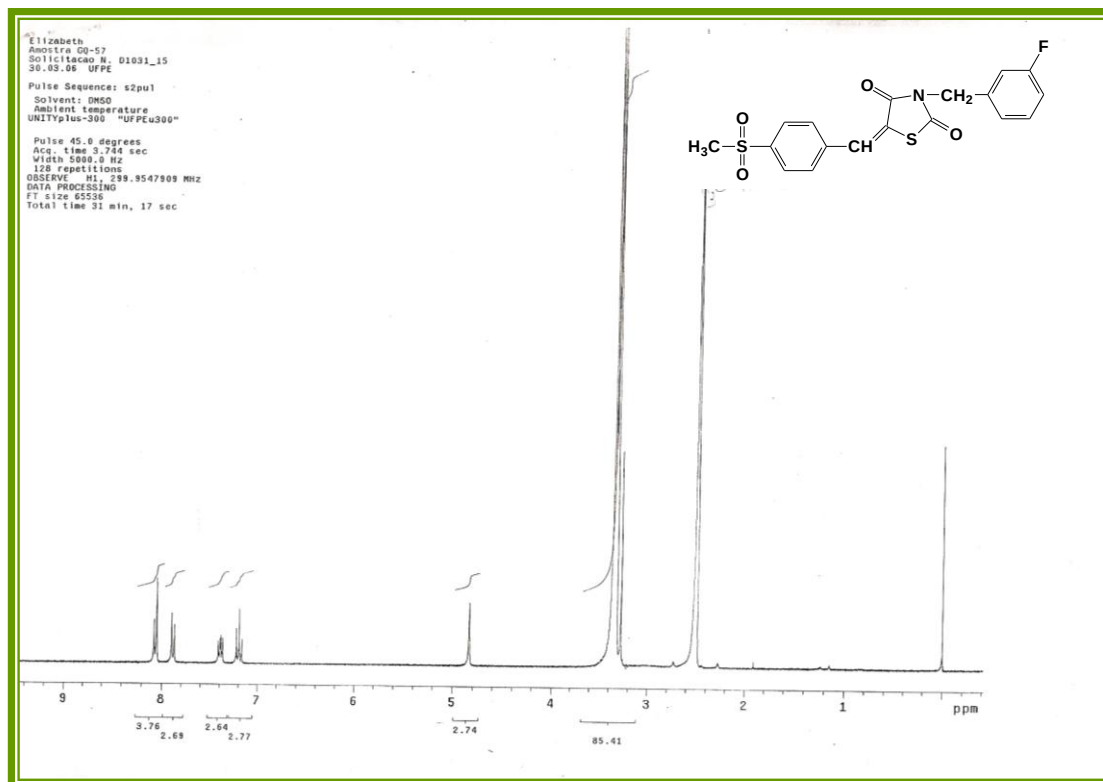
WILLOUGHBY, D.A.; MOORE, A.R.; COLVILLE-NASH, P.R.; GILROY, D. Resolution of inflammation. **Inter. J. Immunopharmacol.** V. 22, p. 1131–1135, 2000.

ZANINI, A.C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**. 5^a.ed. Editora Atheneu, 1994.

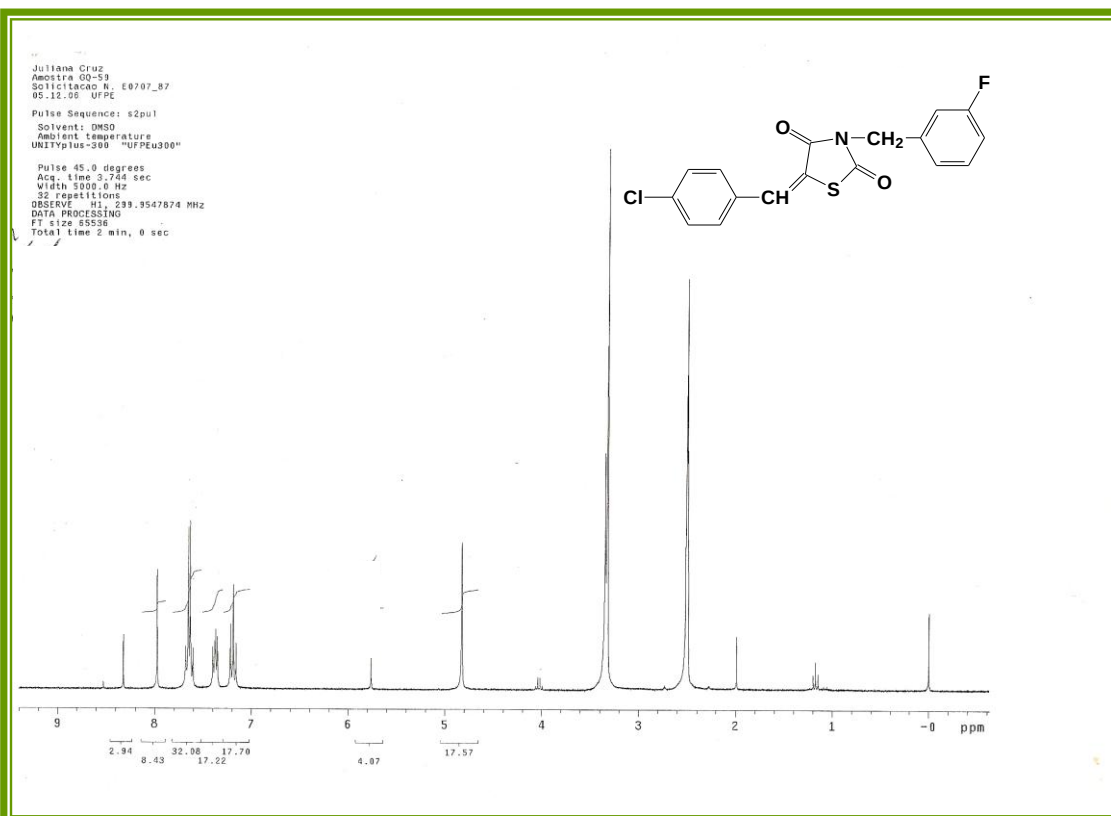
ZHENG, M.; ZHANG, Z.; ZHU, W.; LIU, H.; LUO, X.; CHEN, K.; JIANG H. Essential structural profile of a dual functional inhibitor against cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX): Molecular docking and 3D-QSAR analyses on DHDMBF analogues **Bioorg. Med. Chem.** V.14, p. 3428–3437, 2006.

9- ANEXOS

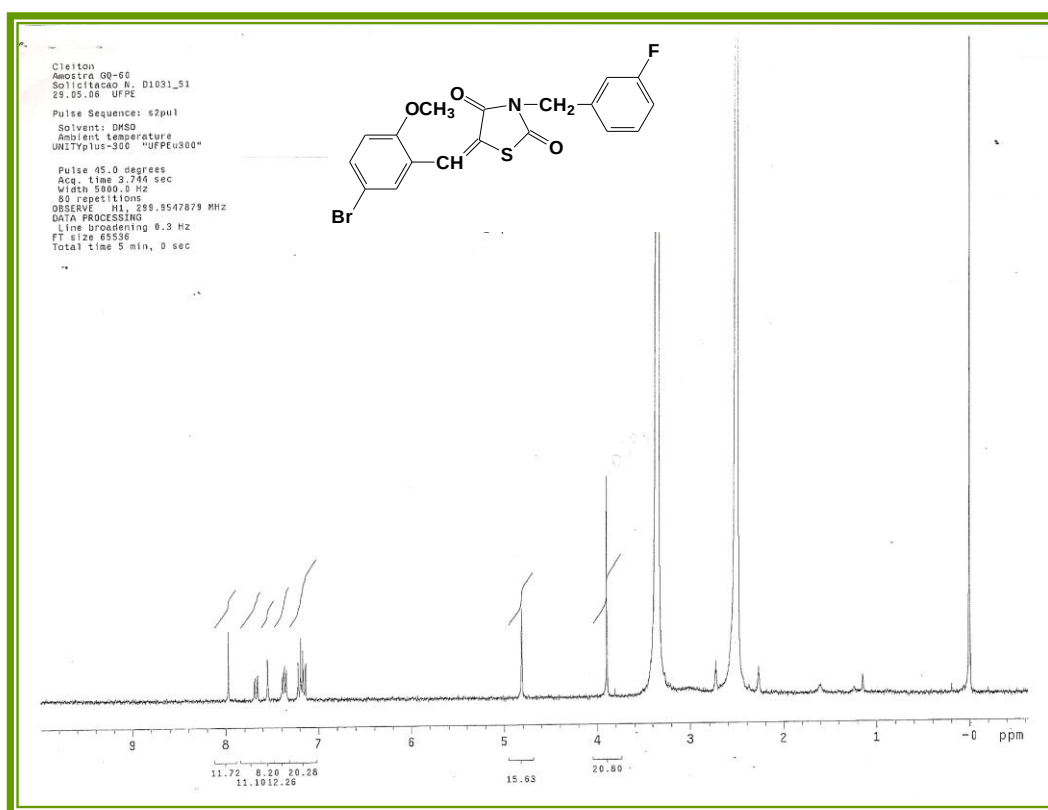
Anexo 1 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-57



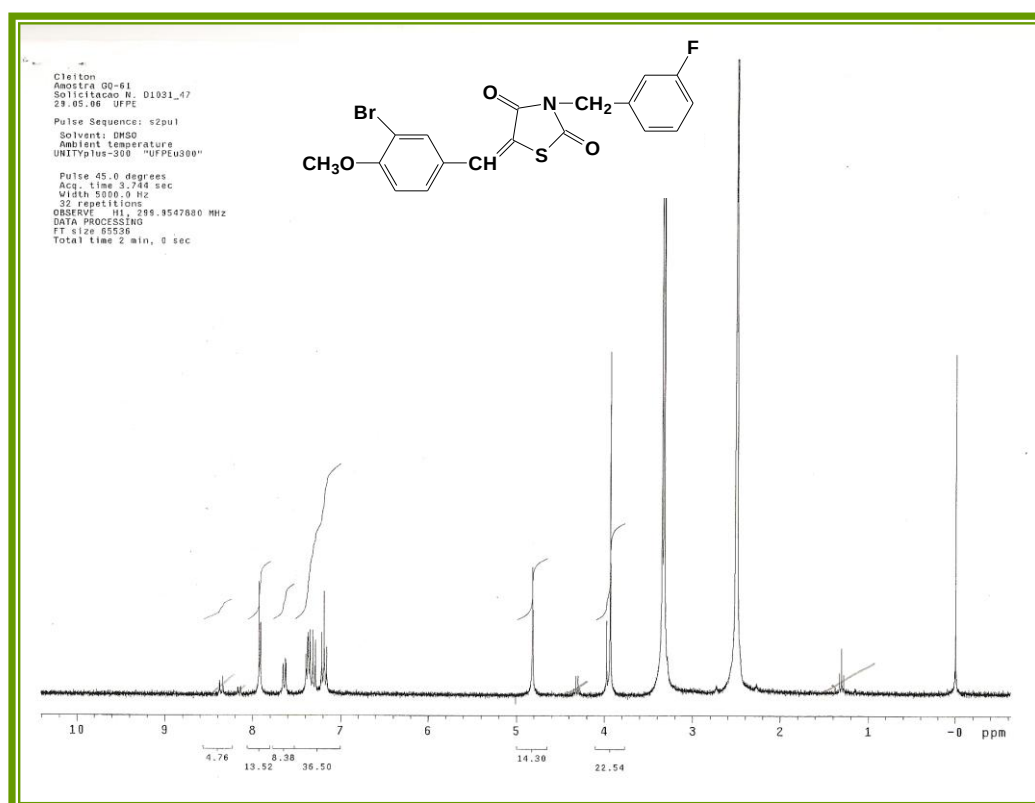
Anexo 2 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-59



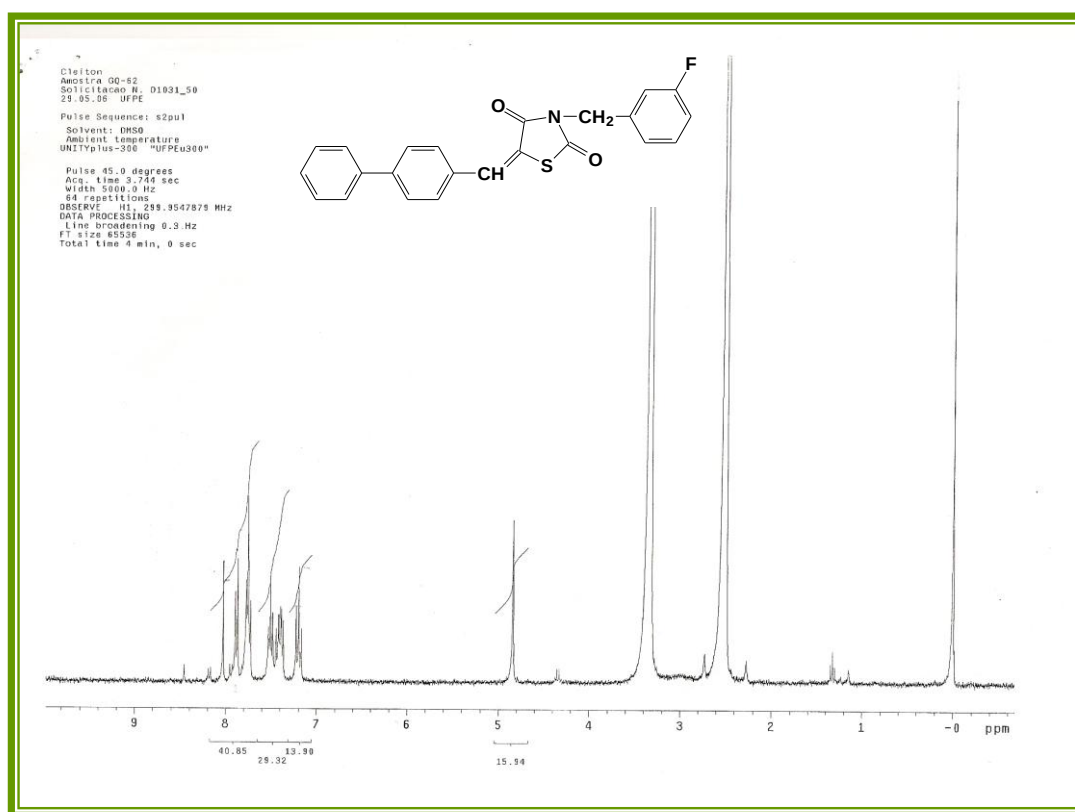
Anexo 3 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-60



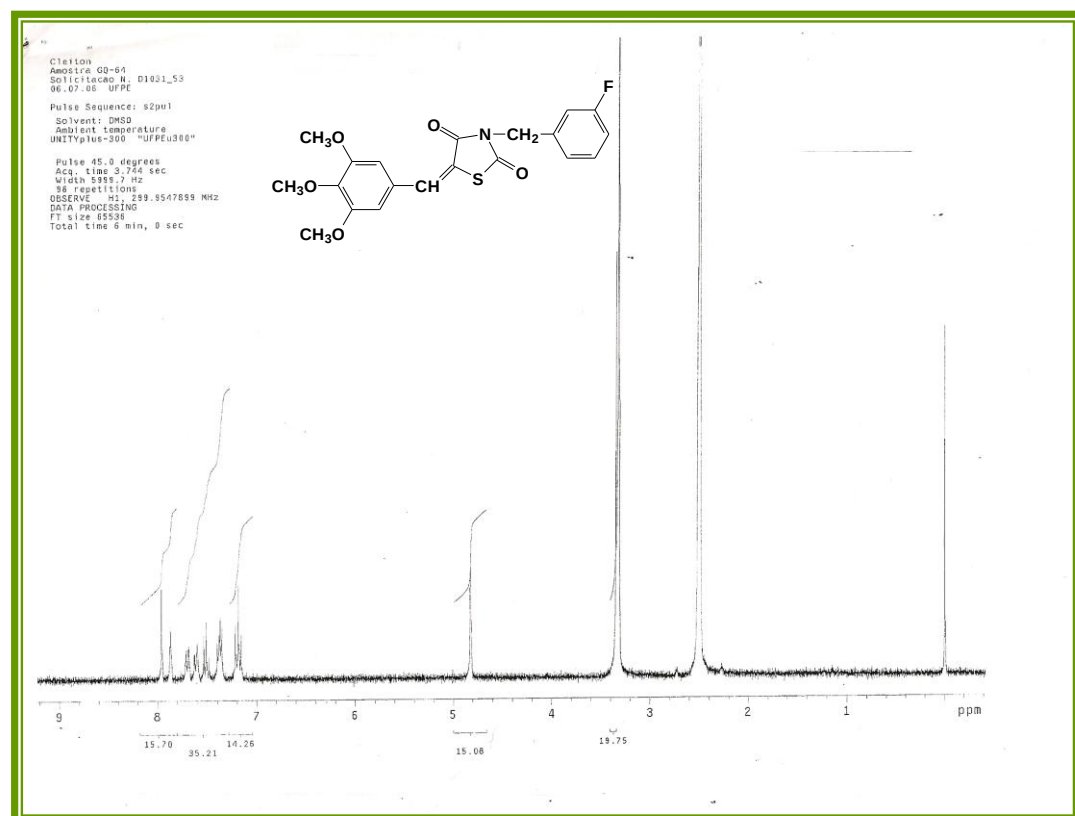
Anexo 4– Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-61



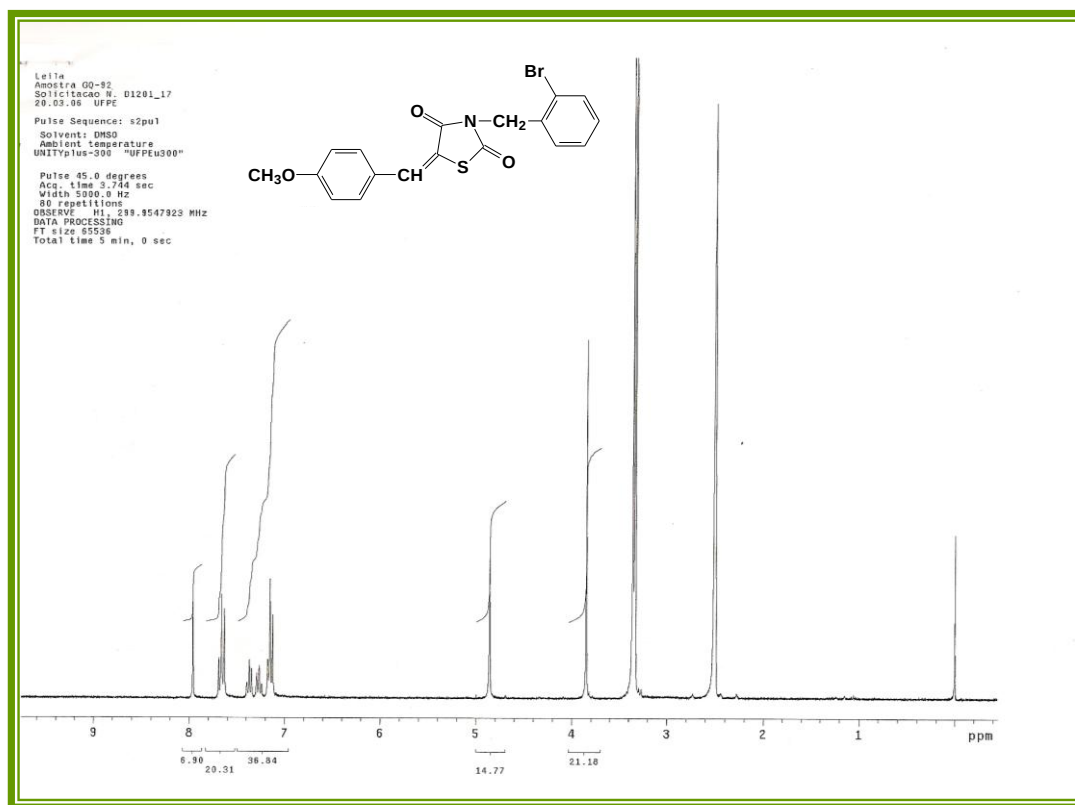
Anexo 5 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-62



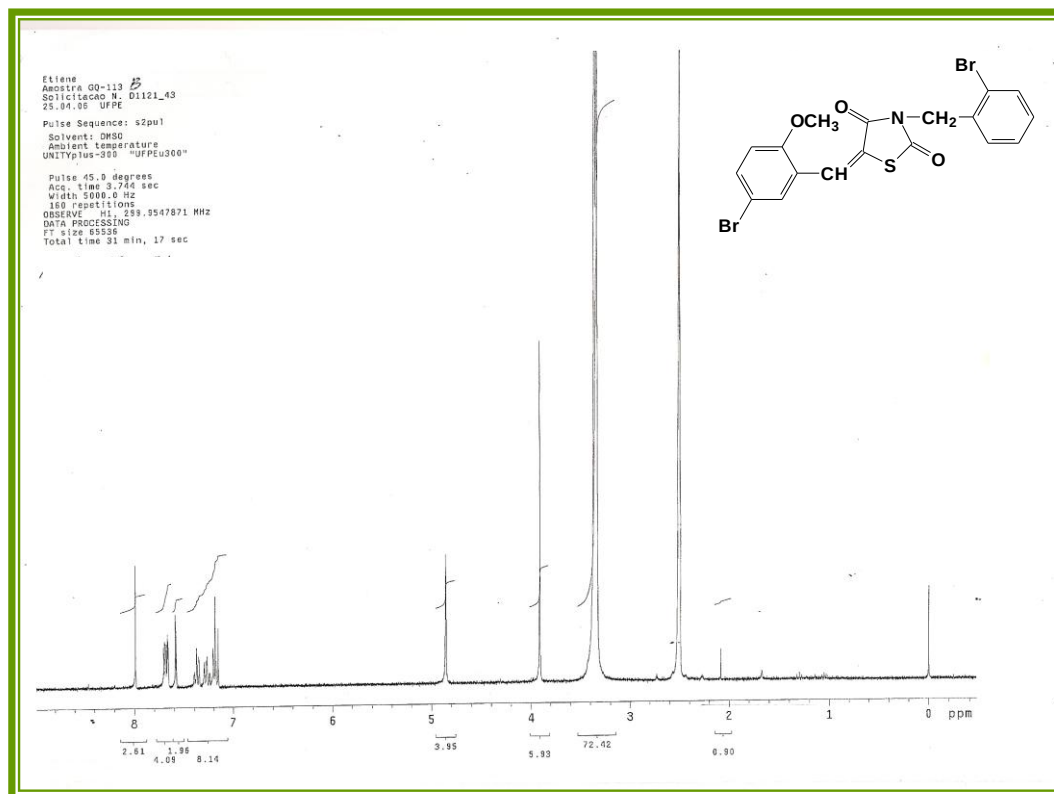
Anexo 6– Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-64



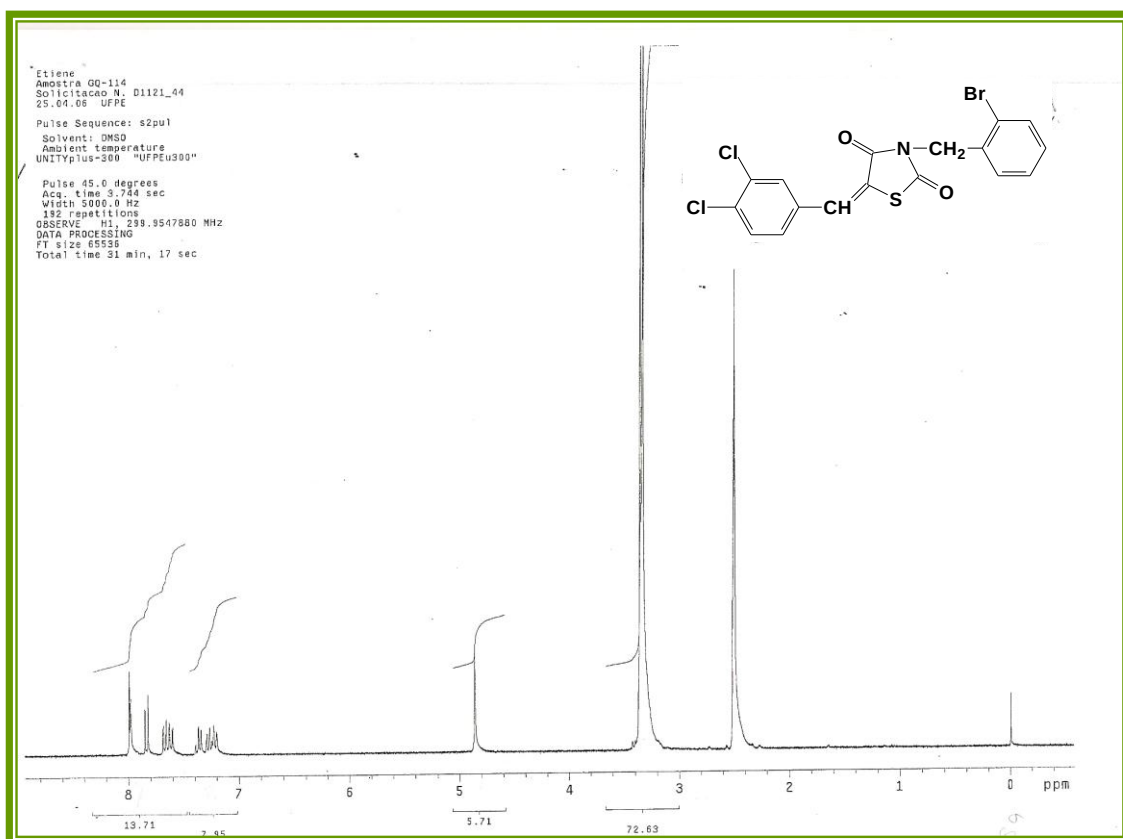
Anexo 7 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-92



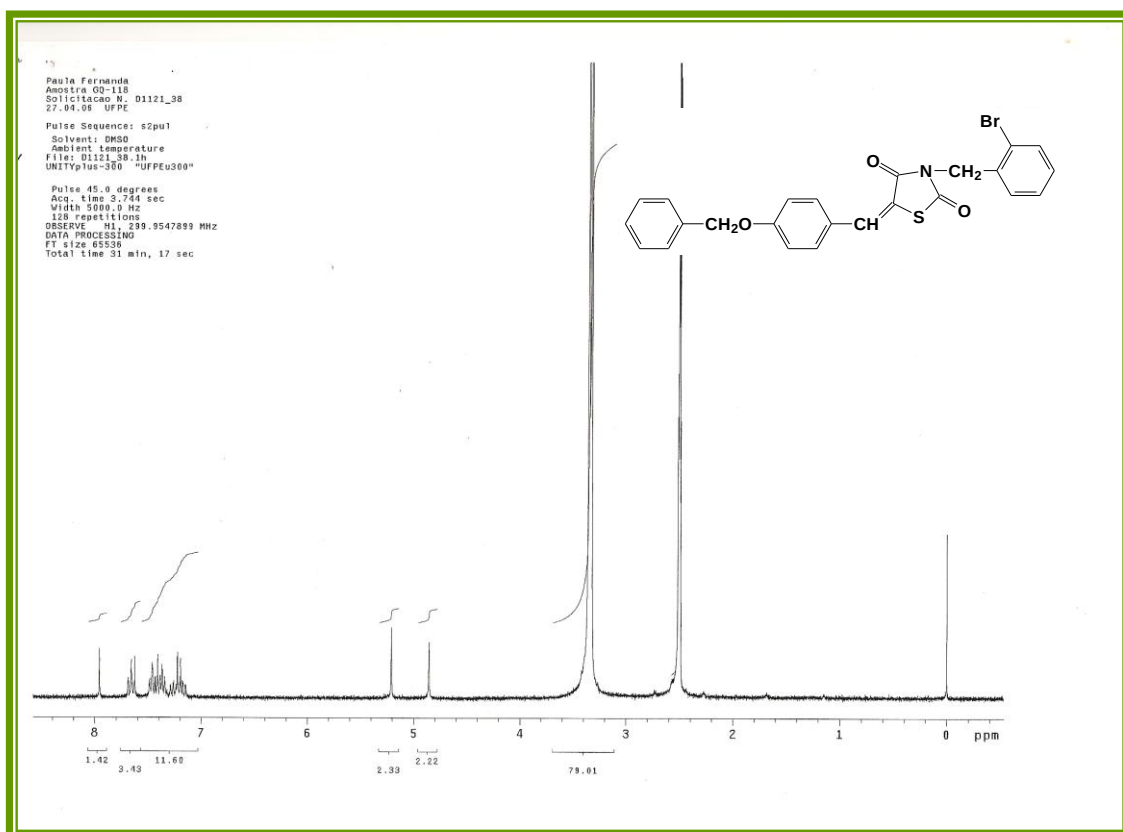
Anexo 8 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-113B



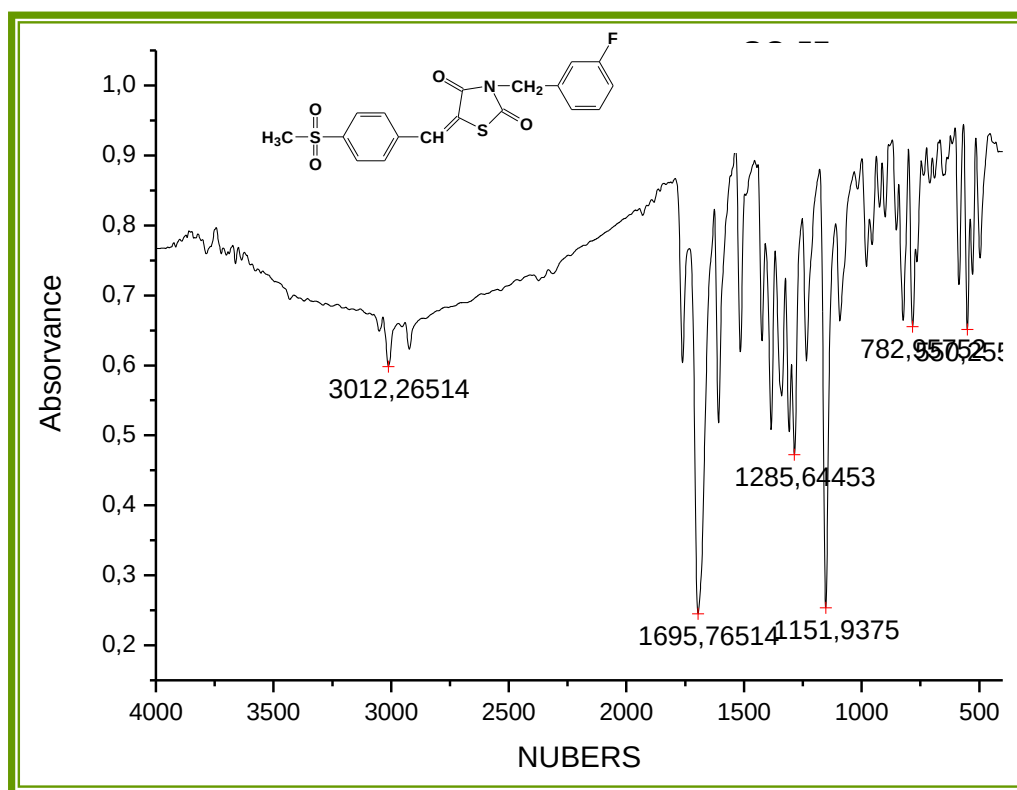
Anexo 9 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-114



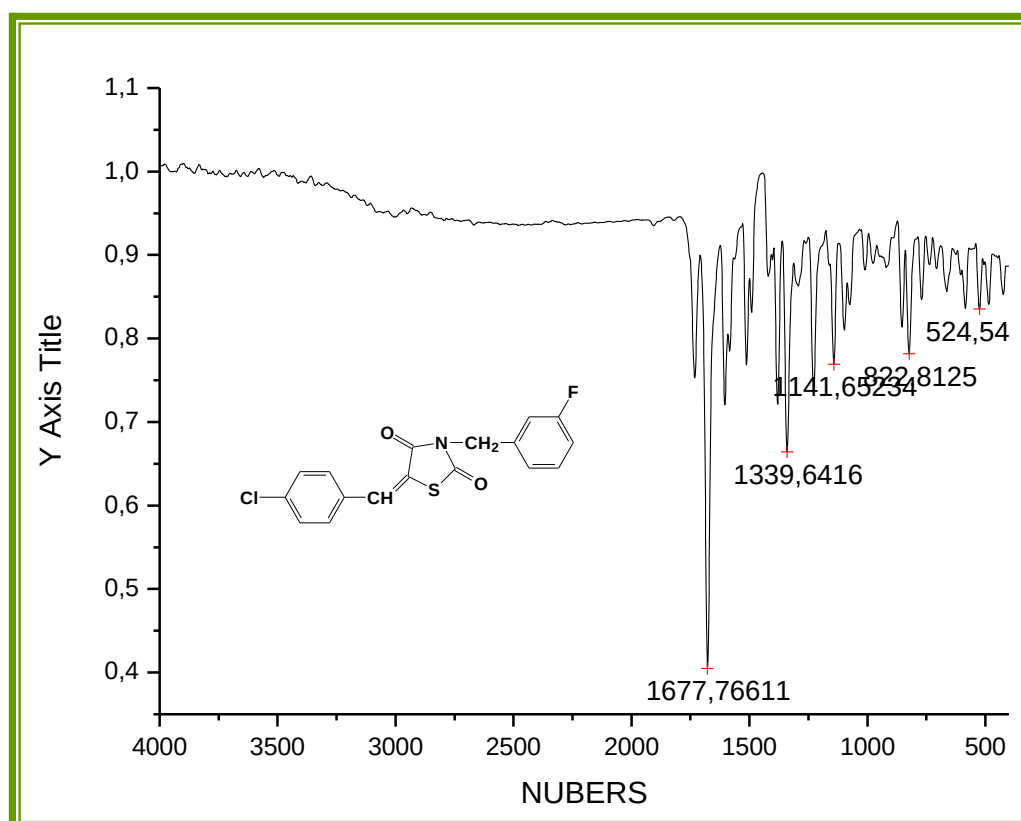
Anexo 10 – Espectro de RMN¹H do derivado LPSF/GQ-118



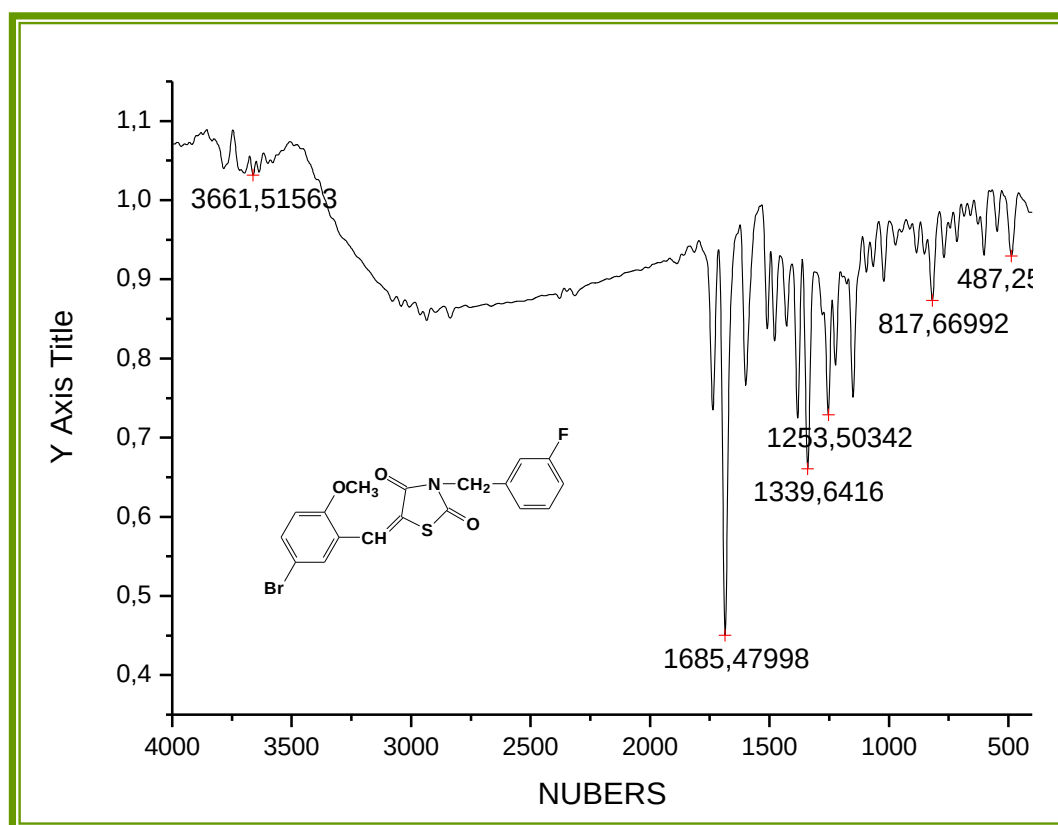
Anexo 11 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-57



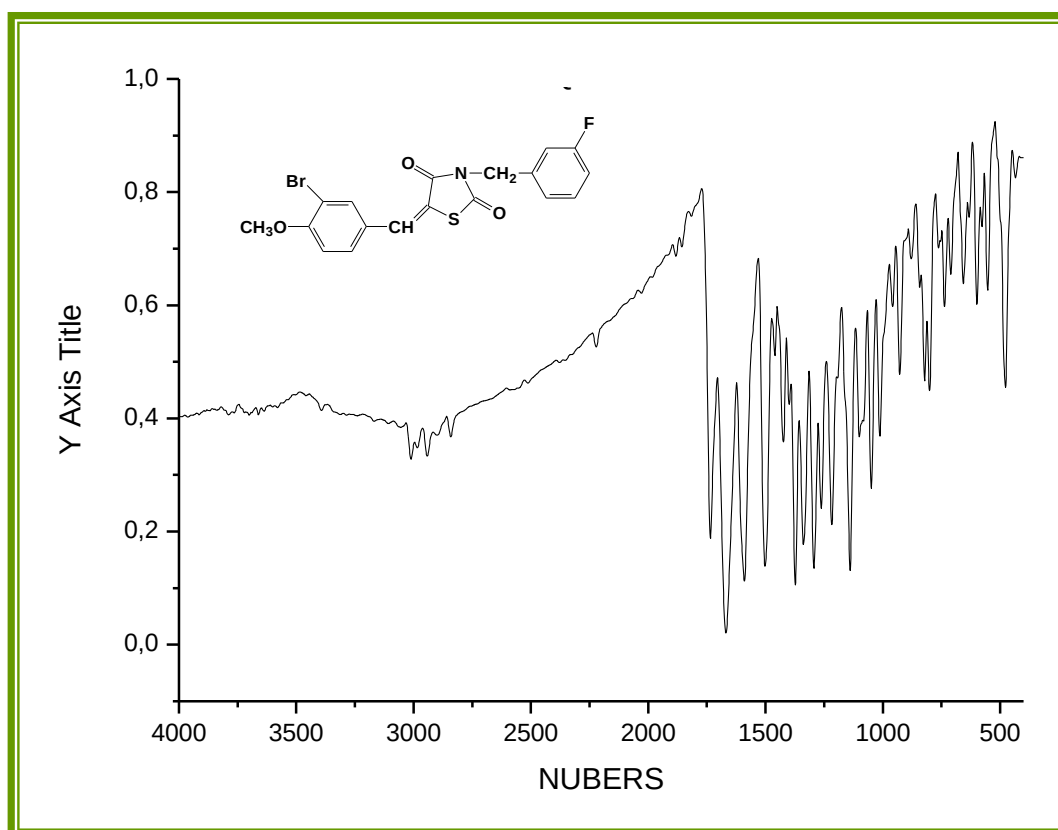
Anexo 12 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-59



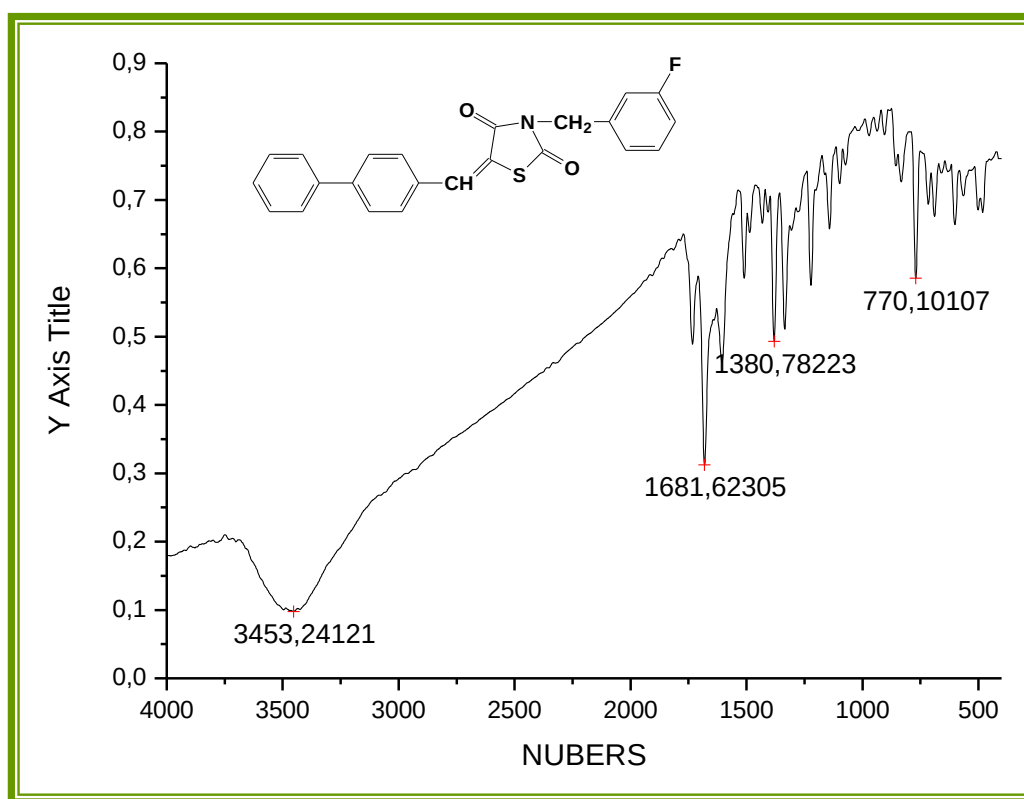
Anexo 13 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-60



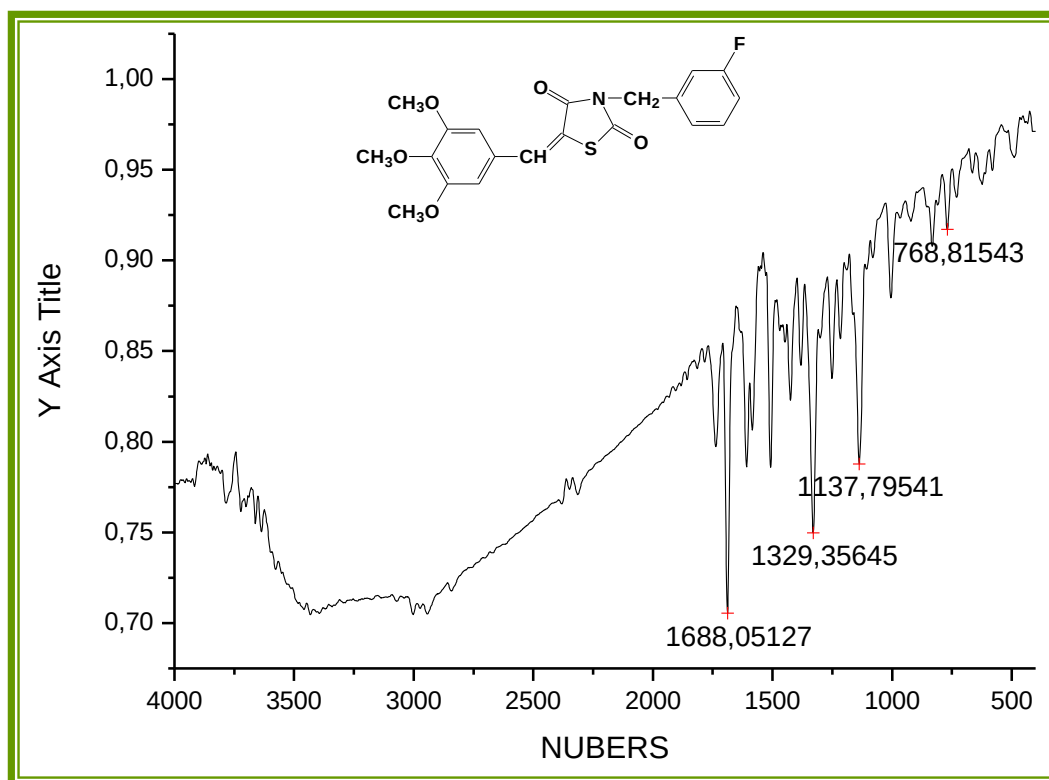
Anexo 14 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-61



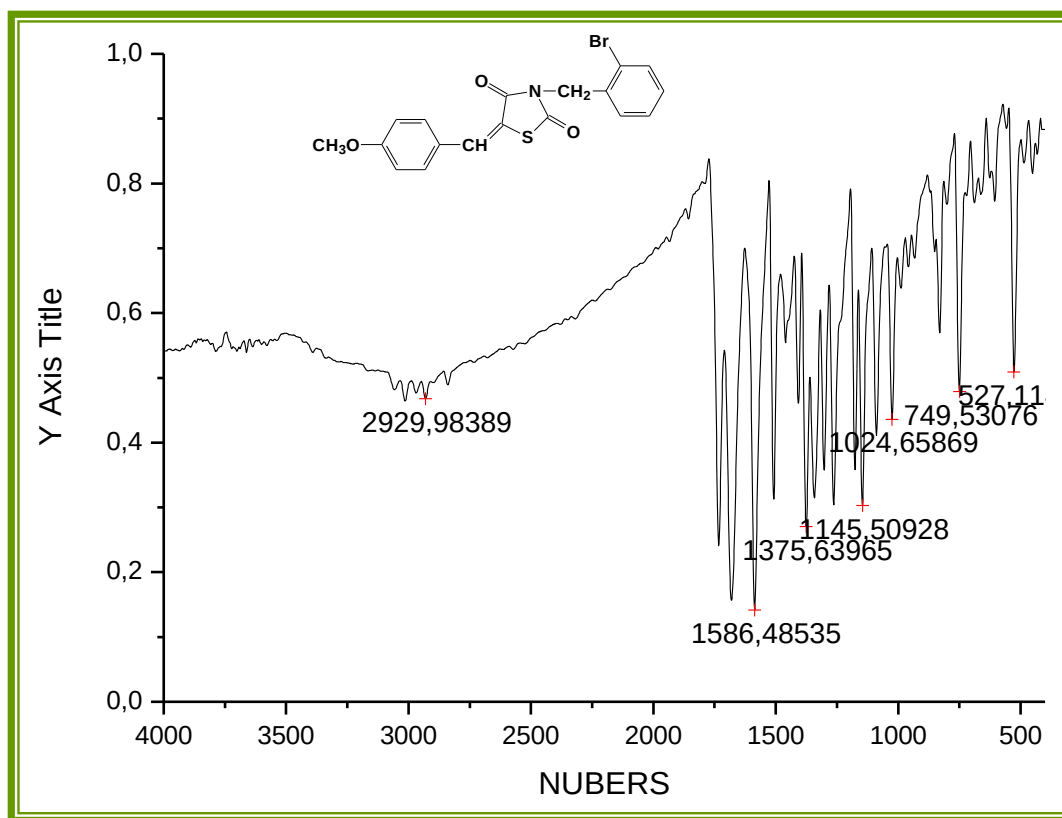
Anexo 15 – Espectro de infravermelho do derivado LPSF/GQ-62



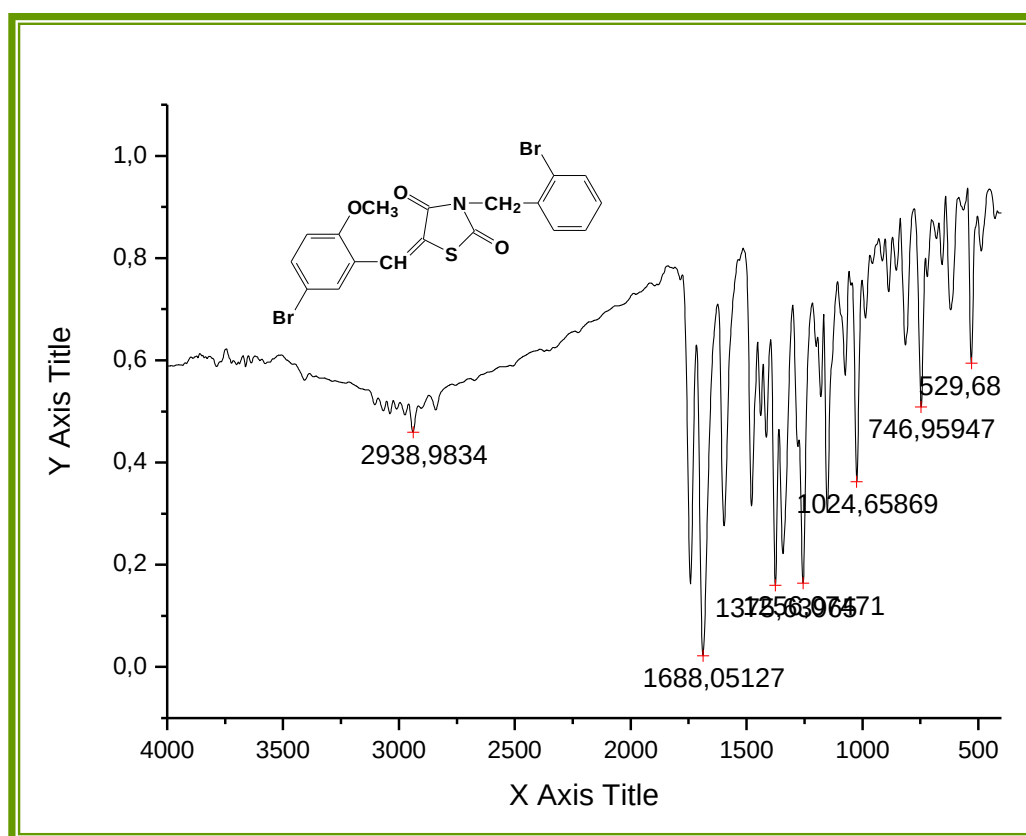
Anexo 16– Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-64



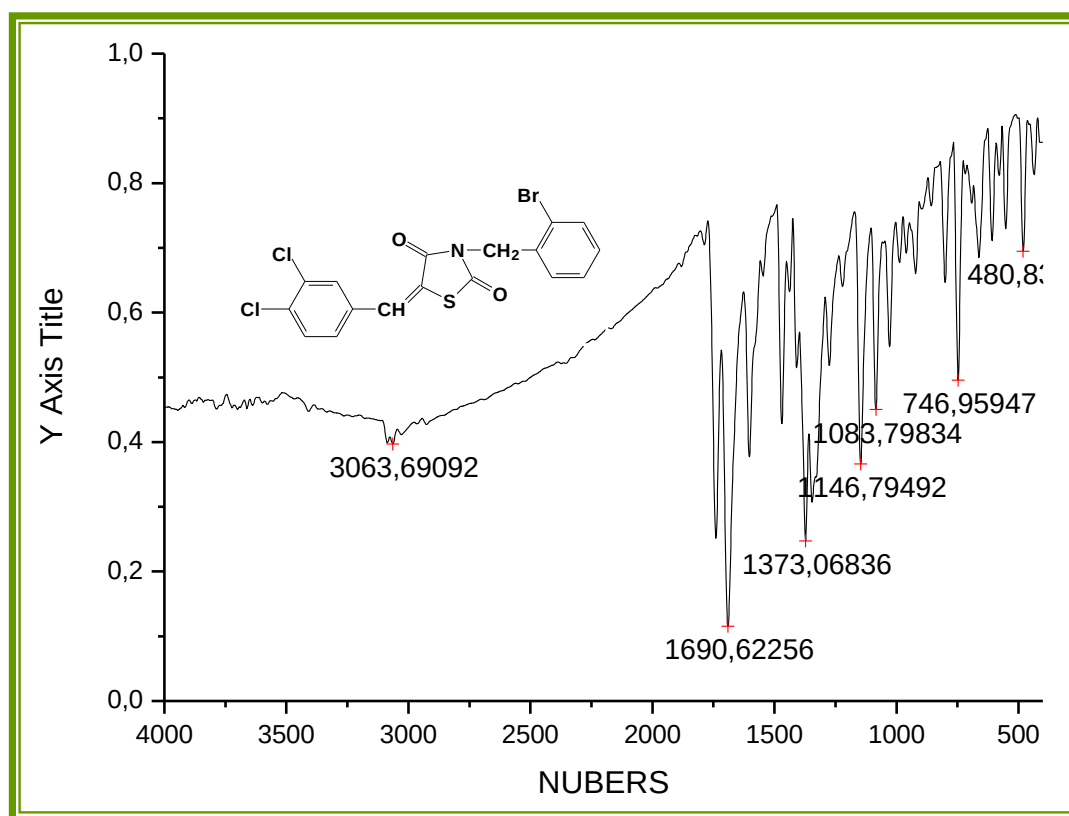
Anexo 17 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-92



Anexo 18 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-113B



Anexo 19 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-114



Anexo 20 – Espectro de Infravermelho do derivado LPSF/GQ-118

