

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE DERIVADOS 1,3,4-OXADIAZOLA-2(3H)-TIONA¹

Amanda Feitosa Cidade² Ricardo Menegatti³ Luciano Moraes Lião⁴

O processo inflamatório é um mecanismo de defesa do organismo frente a estímulos nocivos, porém, se persistente contribui para a patogênese de muitas doenças. No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos anti-inflamatórios multialvos, neste estudo é descrito o planejamento e a síntese dos compostos 1,3,4-oxadiazola-2(3H)-tiona, bem como a avaliação do efeito anti-inflamatório. Estes compostos foram planejados via estratégia de hibridação molecular, a partir do protótipo LQFM21, que apresenta efeito antinociceptivo e anti-inflamatório em modelos agudos e crônicos, e do derivado do ácido flufenâmico, protótipo anti-inflamatório inibidor das vias COX-2 e 5-LOX. A rota sintética utilizada na obtenção dos compostos alvo, se mostrou eficiente e rendimentos globais que variaram entre 22-51% e atende á princípios da química verde. O tratamento dos camundongos reduziu o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético, sendo que a ação antinociceptiva foi confirmada na segunda fase do teste de dor induzida pela formalina, o que permitiu dissociar a atividade anti-inflamatória deste composto de uma atividade analgésica central. Foi observado redução no edema, no modelo do edema de pata, e a ação anti-inflamatória foi confirmada pela redução da migração celular de leucócitos e células polimorfonucleares em 43,8% e 61,8 %, respectivamente, similar ao controle positivo dexametasona (60,6% e 74,7% de redução). Foi observada a redução da atividade da enzima mieloperoxidase (27,8 % de redução), no modelo de pleurisia em camundongos, e o tratamento com um dos compostos da série, reduzir a concentração de TNF- α no exsudato pleural dos camundongos em 56 %, o controle positivo dexametasona reduziu em 77,5% comparado ao grupo controle. Em conclusão sugere-se que a ação anti-inflamatória do composto aqui estudado, pode estar relacionada com a redução dos níveis TNF- α . Uma vez que a citocina TNF- α é um importante fator na progressão da artrite reumatoide, podemos inferir que o composto testado apresenta perfil promissor e pode corroborar no âmbito do desenvolvimento de novos protótipos de fármacos relacionados a doenças inflamatórias crônicas. A avaliação farmacológica de todos os compostos sintetizados neste trabalho servirá de guia no intuito de otimizar a atividade anti- inflamatória.

Palavras-chave: Fármacos. Anti-inflamatórios. Desenvolvimento.

¹ Tese realizada dentro da área da Química Orgânica Medicinal com financiamento da Capes e CNPq.

² Autora da tese, amanda.cidade@ifro.edu.br, Campus Calama.

³ Orientador, Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás.

⁴ Co-Orientador, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás.