

A UTILIZAÇÃO DO SAFROL, PRINCIPAL COMPONENTE QUÍMICO DO ÓLEO DE SASSAFRÁZ, NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS NA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO: ANTIINFLAMATÓRIOS, ANALGÉSICOS E ANTI-TROMBÓTICOS*

Eliezer J. Barreiro* e Carlos A.M. Fraga

Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro - CP 68006 - 21944-190 - Rio de Janeiro - RJ

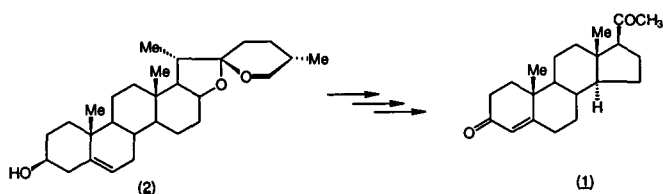
Recebido em 15/7/98; aceito em 30/10/98

THE UTILIZATION OF THE SAFROLE, PRINCIPAL CHEMICAL CONSTITUENT OF SASSAFRAS OIL, IN THE SYNTHESIS OF COMPOUNDS ACTIVES IN THE ARACHIDONIC ACID CASCADE: ANTIINFLAMMATORY, ANALGESIC AND ANTITHROMBOTIC. In this paper we describe the results of a research effort developed in Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio, UFRJ) in the utilization of Brazilian abundant natural product, safrole (1), the principal chemical constituent of Sassafras oil (*Ocotea pretiosa*), as an attractive synthon to access different chemical class of bioactive compounds, as prostaglandins analogues, non-steroidal antiinflammatory agents and antithrombotic compounds.

Keywords: safrole in synthesis; synthesis of nonsteroidal antiinflammatory drugs analogues; antithrombotic agents.

INTRODUÇÃO

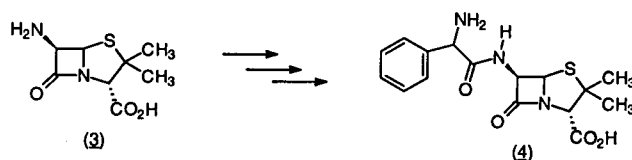
O uso de produtos naturais como matéria-prima para a síntese de substâncias bioativas tem como um dos principais exemplos os trabalhos de Russell E. Marker sobre a síntese de hormônios esteroidais, e.g. progesterona (1), à partir de saponinas (e.g. diosgenina (2)), isoladas de cactus do altiplano mexicano conhecido como "cabeza de negro" (*Dioscorea macrostachya*)¹ (Esquema 1). Este trabalho, de capital importância para o desenvolvimento da esteróide-terapia, contribuiu significativamente para o desenvolvimento subsequente da pílula contraceptiva feminina^{2,3}. Inúmeras classes de diferentes produtos naturais tem sido empregadas como matéria-prima para a síntese de diferentes substâncias bioativas⁴.



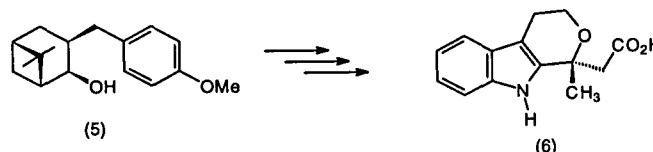
Esquema 1.

O ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) (3), de origem fermentativa, tem sido empregado como precursor de antibióticos β-lactâmicos diversos (e.g. ampicilina, 4)⁵ (Esquema 2) e vários derivados terpênicos (e.g. 5) têm sido empregados como auxiliares quirais em síntese assimétricas como ilustra a síntese do ácido indolisocromanilacético (6), um análogo de antiinflamatórios não esteroidais clássicos^{6,7} (Esquema 3).

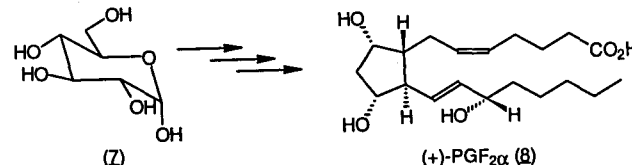
Os carboidratos (e.g. D-glicose, 7) também foram amplamente utilizados como sintons naturais⁸, especialmente na síntese enantiosseletiva de prostaglandinas (8) (Esquema 4)⁹.



Esquema 2.



Esquema 3.



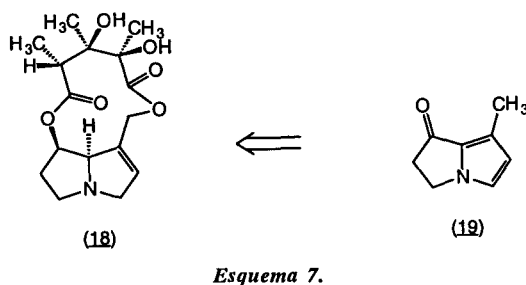
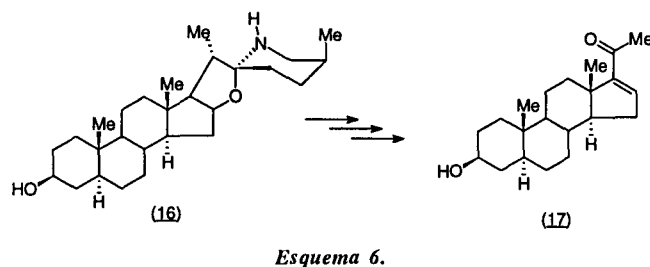
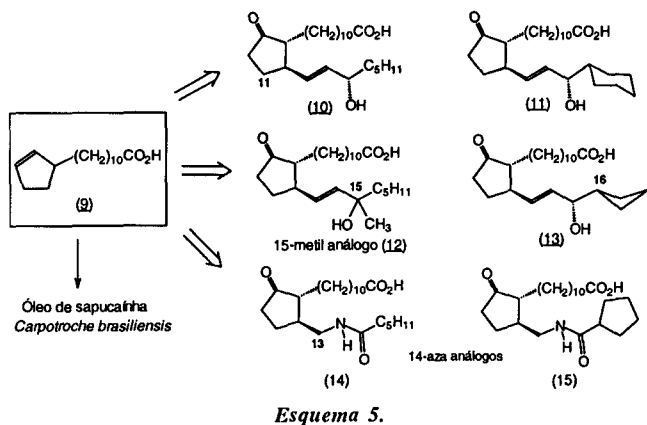
Esquema 4.

O ácido hidnocárpico (9), principal componente químico do óleo de Sapucaíha¹⁰ foi utilizado na síntese de análogos homólogos de 11-desoxi-prostanóides (10-13) e de 14-aza prostanóides (14-15)¹¹ (Esquema 5).

Menos comumente, alguns alcalóides têm sido empregados em síntese, como a tomatidina (16), alcalóide esteroidal isolado de folhas do tomateiro, que foi utilizado como matéria-prima para a síntese de derivados esteroidais (e.g., pregnenolona, 17)¹² (Esquema 6). A monocrotalina (18), principal alcalóide pirrolizidínico de *Crotalaria retusa*¹³, leguminosa invasora de campos tropicais e sub-tropicais, foi utilizada na síntese biomimética da danaidona (19)¹⁴, feromônio de atração sexual de borboletas do gênero Danau¹⁵ (Esquema 7).

* E-mail: eliezer@pharma.ufrj.br

* Este trabalho representa a contribuição número 32 do LASSBio (Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas <http://acd.ufrj.br/~pharma/lassbio>), para contribuição número 31, veja referência 150.



Entre os novos recursos quimioterápicos disponíveis para o tratamento do câncer, o taxol (paclitaxel, 20) é um exemplo marcante. Este diterpeno complexo, identificado em *Taxus brevifolia*¹⁶, foi recentemente licenciado para uso terapêutico contra o câncer, atuando como inibidor do crescimento celular, ativando a polimerização de tubulina e estabilizando microtúbulos^{17,18}. Este composto foi recentemente sintetizado por hemi-síntese a partir da 10-deacetyl-baccatina III (21)¹⁹, precursor natural isolado de *Taxus baccata*, ou por síntese total²⁰⁻²³ (Esquema 8). Estes estudos sintéticos permitiram a identificação de propriedades anti-carcinogênicas do taxotere (Docetaxel, 22)²⁴, taxóide duas vezes mais potente que o composto natural, aprovado, recentemente, pelo FDA para uso terapêutico no tratamento de câncer ovariano, mamário e pulmonar²⁵.

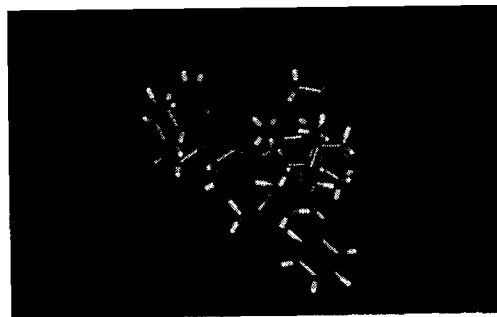
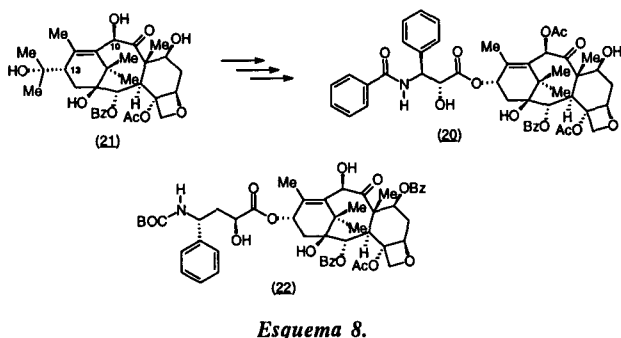
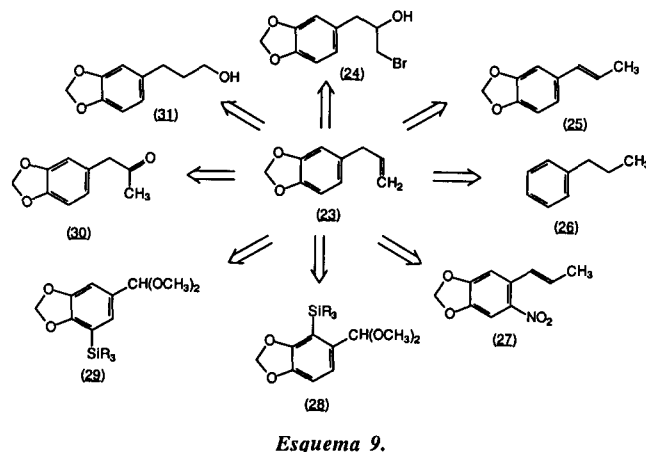


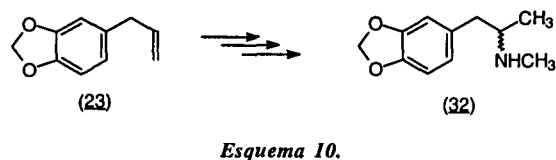
Figura 1. Visão estérica do taxol (20)²⁶.

SAFROL, ALILBENZENO FUNCIONALIZADO DO ÓLEO DE SASSAFRÁS

Dentre os principais componentes de óleos essenciais brasileiros, o safrol (23) pode ser considerado como um dos de maior abundância, ocorrendo no óleo de Sassafrás (*Ocotea sp.*), obtido de diferentes espécies de canelas²⁷ encontradas no sul do Brasil. A química deste alil-benzeno natural têm sido largamente estudada, sendo tema de diversas dissertações e teses realizadas em diferentes programas de pós-graduação do País²⁸. Estes estudos resultaram no conhecimento da reatividade deste sistema, de tal maneira que todos os átomos de carbono desta substância natural podem ser, eficiente e regioselectivamente, funcionalizados, conforme ilustra o Esquema 9.

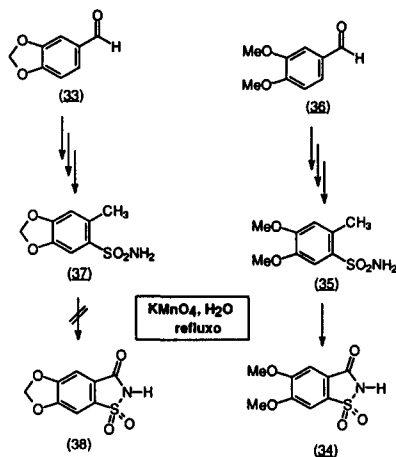


Recentemente, o safrol (23) foi empregado como matéria-prima para a síntese do alucinógeno 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) ("Ecstasy") (32), estruturalmente relacionado à classe das feniletilaminas endógenas^{29,30} (Esquema 10).



A presença da unidade metilenodioxila introduz neste alil-benzeno natural (23) e em derivados estruturalmente relacionados, uma reatividade química particular. Comparando-se a reatividade de derivados do piperonal (33) à de outros aldeídos relacionados, que possuem, ao invés da função metilenodioxila, éteres catecólicos, pôde-se observar um comportamento químico particularmente distinto. Por exemplo, o derivado sacarínico di-

oxigenado (34), pode ser obtido em bons rendimentos pela oxidação com permanganato de potássio aquoso da *orto*-toluenosulfonamida³¹ (35), oriunda do éter metílico da vanilina (36), enquanto que empregando as mesmas condições reacionais a oxidação do análogo correspondente (37), derivado do piperonal (33), não forneceu nenhuma substância diferente do material de partida³² (Esquema 11).



Esquema 11.

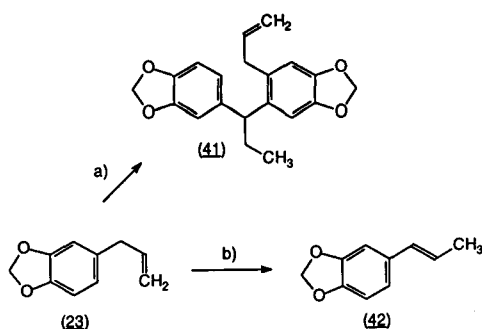
O comportamento químico particular de derivados do safrol (23) pode ser traduzido por diferentes propriedades físicas, e.g. a comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos do derivado 1,2-metilenodioxibenzeno (39) e do veratrol (40), no espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C, permitiu evidenciar-se a marcante diferença da densidade eletrônica dos carbonos C-1 e C-2³³ (Tabela 1).

Tabela 1. Análise comparativa dos deslocamentos químicos dos C-1, C-2 e C-3, em ressonância magnética nuclear de ¹³C do 1,2-metilenodioxibenzeno (39) e do 1,2-dimetoxibenzeno (40) [CDCl₃, 25,16 MHz]³³.

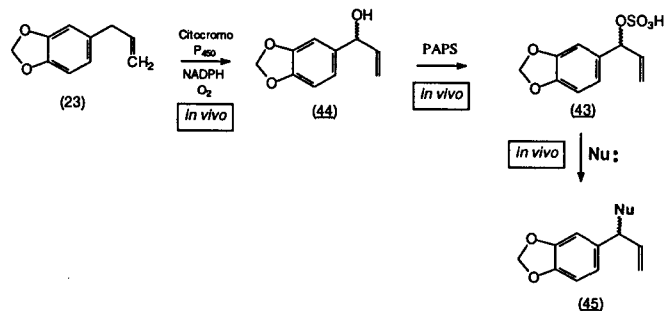
COMPOSTO	C-1 (ppm)	C-2 (ppm)	C-3 (ppm)
39	147,53	108,70	121,67
40	149,17	111,54	120,90

Outrossim, a isomerização catalisada por ácido de alil-benzenos funcionalizados³⁴ (e.g. 23) pode fornecer, como co-produtos, dímeros de acoplamento (e.g. 41) (Esquema 12), exigindo rigoroso controle das condições experimentais utilizadas nestes processos. O isosafrol (42) pôde ser obtido a partir de (23) em rendimentos da ordem de 89% quando as condições ilustradas no Esquema 12 foram empregadas³⁵.

Durante algum tempo atribuiu-se as propriedades tóxicas do safrol (23) à presença da ponte metilenodioxila³⁶. Entretanto, estudos do metabolismo desta substância natural evidenciaram que o grupo toxicofórico reside na unidade C-3 lateral³⁷, especialmente devido à fácil oxidação hepática por ação de enzimas microsossomais dependentes de Cit-P₄₅₀, seguido de sulfoconjugação do álcool alílico intermediário (44), levando à formação de espécies oxidadas (e.g. 43) reativas frente a nucleófilos bioorgânicos³⁸ (Esquema 13).

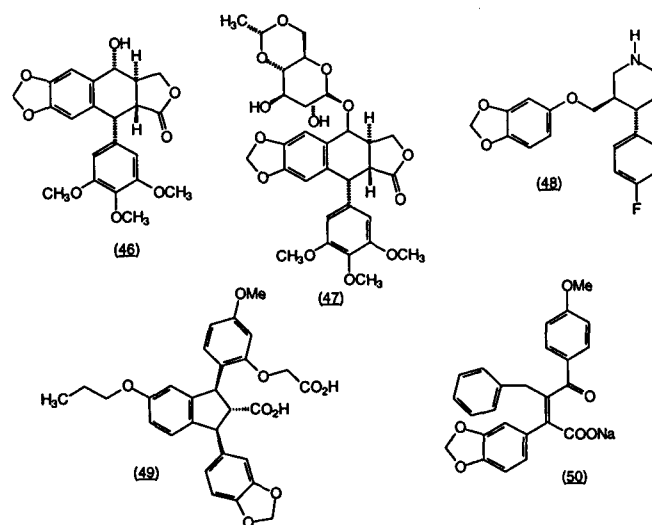


Esquema 12. a) HBr; b) KOH, nBuOH, 60°C, 2h, 92%



Esquema 13.

A unidade metilenodioxila, presente em (23), pode ser identificada em diversas substâncias de interesse terapêutico como a podofilotoxina³⁹ (46), o etoposido⁴⁰ (47), a paroxetina⁴¹ (48) e em diversos compostos recentemente sintetizados como antagonistas seletivos de receptores de endotelinas⁴² (e.g. 49 e 50).

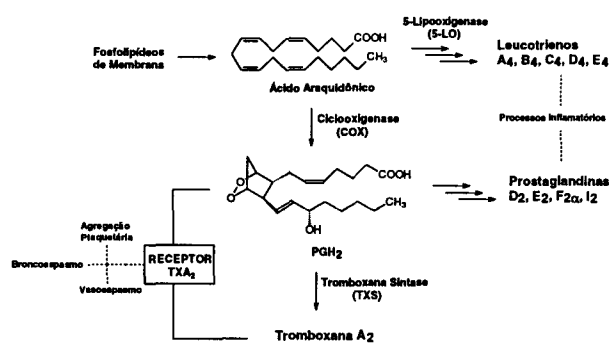


A presença da unidade 1,3-benzodioxólica do produto natural (23), assegura às moléculas bioativas, como aquelas descritas na Figura 1, adequado caráter lipofílico, facilitando seu trânsito na biofase, e ao mesmo tempo caráterceptor de ligações de hidrogênio, útil na interação com eventuais bioreceptores.

O USO DO SAFROL NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS NA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

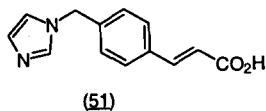
A cascata do ácido araquidônico (CAA)⁴³ é responsável pela bioformação de importantes mediadores celulares, os icosanóides. Dentre estes encontram-se as prostaglandinas (PG's) subs-

tâncias endógenas com significativa relevância fisiológica^{44,45}. Estas substâncias são reconhecidas como mediadores de diversos processos fisiopatológicos importantes como a resposta inflamatória⁴⁶. A inibição seletiva de enzimas da CAA representa um atraente sítio de intervenção terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, sendo reconhecido, atualmente, que a ação dos antiinflamatórios não esteroidais (NSAI) e do ácido acetil-salicílico (AAS), se faz por inibir a ciclooxigenase (COX) ou prostaglandina endoperoxídeo-H sintase (PGHS), primeiro complexo enzimático envolvido na bioformação das prostaglandinas (PGs) a partir do ácido araquidônico^{47,48,49}. Outra enzima oxidativa desta cascata biossintética, envolvida também na regulação de diversas respostas fisiológicas importantes, é a 5-lipoxigenase (5-LO), que compete com a COX pelo ácido araquidônico e leva à bioformação dos leucotrienos (LT's), mediadores de respostas biológicas como a vaso- e broncoconstrição, entre outras⁵⁰. A tromboxana-sintase (TXS), enzima citocromo P₄₅₀ dependente que biotransforma o endoperoxídeo de prostaglandina H₂ (PGH₂) em tromboxana A₂ (TXA₂), também representa um sítio de intervenção inibitória com aplicações terapêuticas úteis para o tratamento e prevenção do acidente trombo-isquêmico⁵¹ (Esquema 14).



Esquema 14.

Recentemente foi licenciado pelo *Federal Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, para tratamento de trombozes e asma, o derivado acrílico (51) (ozagrel), descoberto no Japão⁵² como um fármaco inibidor de TXS (TXSi).

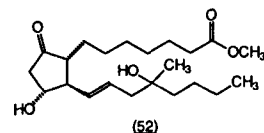


(51)

A recente descoberta da isoforma 2 da COX (COX-2 ou PGHS-2), como uma enzima induzida pelo estímulo inflamatório, antecipou a possibilidade da descoberta de nova classe de agentes NSAI, inibidores seletivos desta enzima, que atuam sem os típicos efeitos gastro-irritantes, mecanismo de ação dependentes, dos clássicos medicamentos NSAI, inibidores de COX-1 (PGHS-1), isoforma constitutiva responsável pela produção de PG's essenciais à regulação do mecanismo de citoproteção do trato gastro-intestinal^{53,54,55,56,57}.

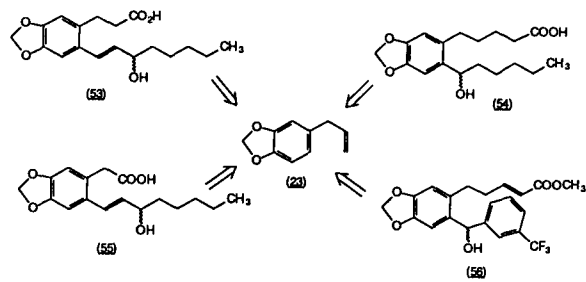
3.1. Síntese de análogos de prostaglandinas

A síntese de prostaglandinas modificadas, por sua importância fisiológica e vulnerabilidade à biofase, atraiu o interesse de diversos grupos de pesquisas, tanto acadêmicos como industriais^{58,59}. Estes estudos sintéticos resultaram na introdução terapêutica do misoprostol (52)⁶⁰, derivado prostanoidal modificado que atua como agonista de receptores gastro-intestinais de PGE₂, tendo aplicação terapêutica no tratamento e prevenção da úlcera péptica⁶¹.

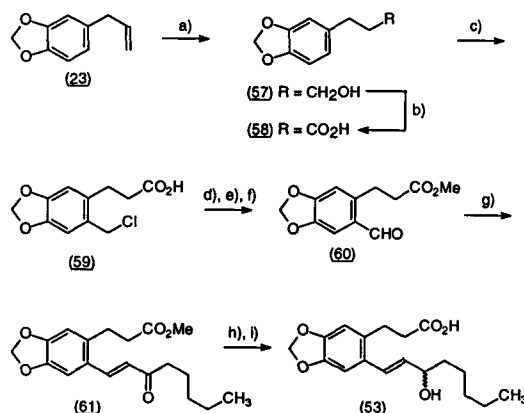


(52)

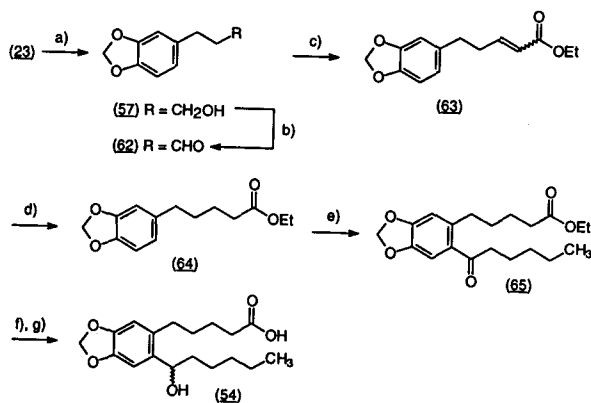
Neste contexto, o safrol (23) foi empregado como matéria-prima para a síntese de novos análogos modificados de prostaglandinas (e.g. 53 e 54)^{62,63}, explorando a unidade metilendioxi-la do produto natural de partida como sub-estrutura análoga ao anel ciclopentânico dioxigenado das PG's (Esquema 15). A síntese dos análogos da tromboxana A₂ (53) e (54), a partir de (23), estão ilustradas nos Esquemas 16 e 17, respectivamente^{64,65}.



Esquema 15.



Esquema 16. a) *i*-NaBH₄, BF₃·Et₂O, diglima, 20°C, 1h, ii-H₂O 30%, NaOH aq. 6N, refluxo, 4h, 78%; b) H₂CrO₄, Me₂CO, 0-5°C, 1h, 75%; c) CH₃OCH₂Cl, AcOH, t.a., 12h, 83%; d) NaOH aq. 1N, 10°C, 1h, 86%; e) CH₂N₂, Et₂O-dioxana (4:1), t.a., 100%; f) PDC, CH₂Cl₂, t.a., 12h, 95%; g) (MeO)₂P(O)CH₂COC₅H₁₁, NaH, DME, t.a., 12h, 73%; e) NaBH₄, MeOH, -15°C, 30min., 83%; f) K₂CO₃, MeOH:H₂O (4:1), t.a., 12h, 100%.



Esquema 17. Esquema 16. etapa a (78%); b) PDC, CH₂Cl₂, t.a., 18 h, 92%; c) Ph₃PCHCO₂Et.Br, THF, refluxo, 1 h, 93%; d) H₂, Pd/C, AcOEt, t.a., 1 h, 98%; e) C₅H₁₁CO₂H, (CF₃CO)₂O, HClO₄ cat., t.a., 12 h, 65 %; f) NaBH₄, MeOH, -10°C, 30 min., 90%; g) K₂CO₃, MeOH:H₂O (4:1), t.a., 12 h, 98%.

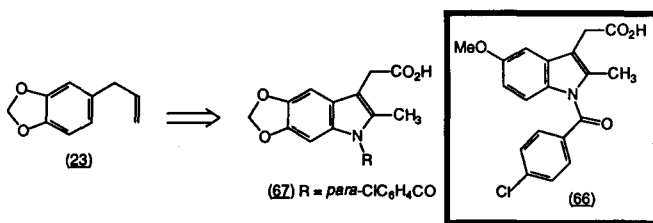
Os novos análogos de prostaglandinas (53) e (54) foram preparados em rendimentos adequados, explorando, como etapa sintética comum, assegurando um adequado nível de convergência, a oxidação regioseletiva do metileno terminal da ligação dupla do produto natural (23) ao álcool primário (57), utilizando a clássica reação de hidroboração regioseletiva. A construção da cadeia α do derivado (53), contendo a função ácido carboxílico terminal, foi concluída pela oxidação de Jones de (57) ao correspondente ácido (58). Por sua vez, a cadeia α homóloga de (54) foi preparada pela oxidação branda do álcool (57) ao aldeído (62), o qual foi convertido no éster saturado (64) pela introdução de uma unidade C_2 explorando reação de Wittig modificada, seguida de hidrogenação catalítica da ligação dupla do intermediário insaturado (63).

A construção das cadeias ω de (53) e (54), explorou a nucleofilidade da posição C-6 dos derivados (58) e (64) frente a reações de alquilação e acilação do tipo Friedel-Crafts. O derivado clorometileno (59) foi quimicamente interconvertido ao aldeído (60), o qual foi, subsequentemente transformado diastereosseletivamente na cetona α,β -insaturada (61), aplicando-se a reação de Wadsworth-Emmons-Horner. Os intermediários carbonílicos (61) e (65) foram convertidos nos compostos-alvo, *i.e.* os álcoois alílico (53) e benzílico (54), respectivamente, pelo tratamento com boridreto de sódio em metanol, seguido de hidrólise branda e quantitativa do grupamento éster.

Síntese de análogos de agentes antiinflamatórios não-esteróides (NSAI)

Síntese de Análogos do Sulindaco

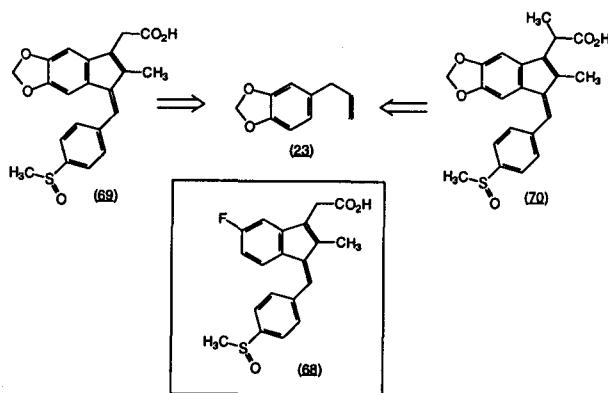
O mecanismo de ação atribuído aos agentes NSAI clássicos, onde a indometacina (66) é um dos protótipos, reside na inibição da COX⁶⁶. Este ácido indólico, foi descoberto por Shen e colaboradores⁶⁷ em 1982, nos laboratórios Merck Sharp & Dohme (MS&D). Estudos subsequentes sobre a relação estrutura química e atividade (SAR) antiinflamatória de (66) e de numerosos análogos, levaram Shen e colaboradores a proporem a primeira topografia para o receptor de agentes NSAI, depois identificada como a COX. Em 1982, estudamos um método de síntese de novo análogo da indometacina, o composto (67)^{68,69}, empregando o safrol (23) como matéria-prima (Esquema 18). A analogia estrutural entre a indometacina (66) e o novo análogo (67) reside na presença do anel dioxolana neste último, compreendendo à unidade metilenodioxila do produto natural de partida, em substituição ao éter metílico em C-5 do núcleo indólico da indometacina (66).



Esquema 18.

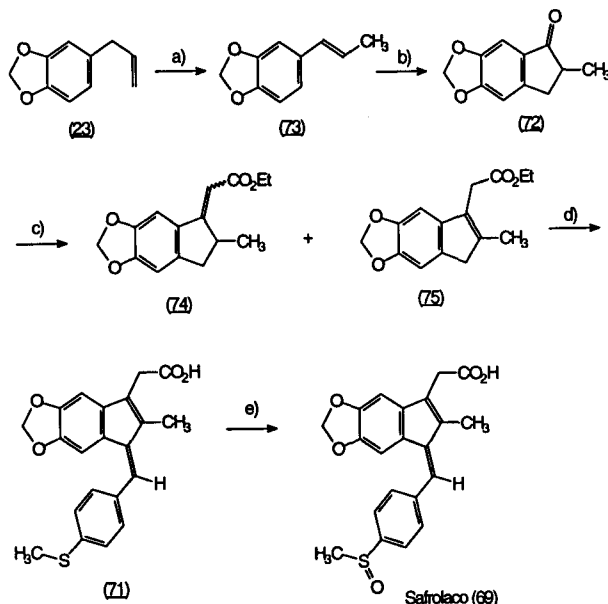
A descoberta de efeitos colaterais centrais advindos do uso continuado da indometacina (66), atribuída à labilidade plasmática da função N-*para*-clorobenzofla⁷⁰, conduziu Shen e colaboradores a planejarem o sulindaco (68)⁷¹, bioisóstero indênico de (66). Este composto apresenta ainda a vantagem de ter um caráter pró-fármaco⁷², devido a presença da unidade *para*-metilsulfóxido, o que reduz os efeitos colaterais gastro-irritantes típicos desta classe de agentes antiinflamatórios⁷⁵. Considerando as vantagens terapêuticas de (68) sobre a indometacina (66),

extendemos nossos estudos da utilização do safrol na síntese de análogos de agentes NSAI clássicos, à síntese de (69)⁷⁴, análogo de (68) que respeita todos os requisitos estruturais mínimos para a atividade AI nesta série de derivados ácidos aril-acéticos⁷⁵ (Esquema 19). O novo análogo (69) apresenta a função metil-sulfóxido, à exemplo do sulindaco (68), e possui a função 1,3-benzodioxólica, oriunda do produto natural de partida (23), como sub-unidade isostérica à unidade 5-fluorfenila do sistema indênico de (68).



Esquema 19.

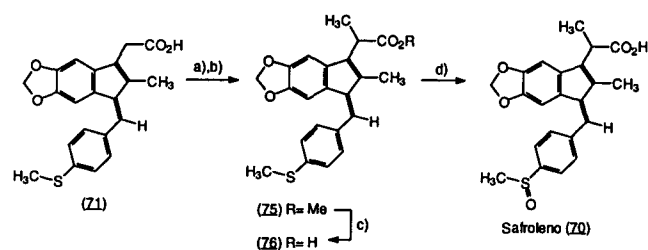
A metodologia sintética desenvolvida, ilustrada no Esquema 20⁷⁶, apresentou elevado rendimento global e alta praticidade, pois permitiu a obtenção do sulfeto intermediário (71), em processo "one-pot" a partir da metil-indanona (72), além de representar um processo diastereosseletivo para a obtenção de (35), com a configuração desejada ao nível da unidade benzilidênica.



Esquema 20. a) KOH 3N, *n*-BuOH, refluxo, 3h, 98%; b) *i*-DMF, POCl₃, 120°C, 3h; ii-NaOH, MeOH:H₂O, 85%; c) BrCH₂CO₂Et, Zn⁰, benzeno, 5h, 81%; d) *i*-MeONa, MeOH, refluxo; ii-MeSC₆H₄CHO, 12h; iii-H₂O, refluxo, 1h, 82%; e) NaIO₄, MeOH, H₂O, *t.a.*, 8h, 96%.

Considerando-se os dados disponíveis, à época, sobre a SAR desta classe de derivados antiinflamatórios⁷⁷, especialmente os relatos de Shen e colaboradores⁷⁸ sobre a maior atividade de derivados ácidos α -metilpropionícos em relação aos compostos

ácidos aril-acéticos correspondentes, decidimos preparar o composto (70), *a*-metil-homólogo de (69)⁷⁴. A síntese de (70) está ilustrada no Esquema 21⁷⁴.

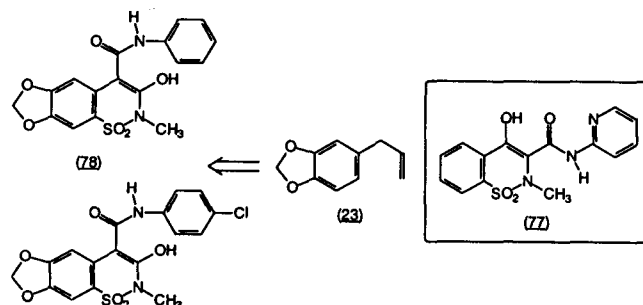


Esquema 21 a) CH_2N_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 100%; b) *i*-LDA, THF, -78°C , 30 min.; ii- CH_3I , -78°C , 1 h; iii- NH_4Cl aq. saturada, 98%; c) NaOH, MeOH/ H_2O (3:1), refluxo, 2h, 95%; d) NaIO_4 aq., MeOH, t.a., 8h, 92%.

Os resultados da avaliação farmacológica da atividade anti-inflamatória dos compostos (69) e (70), assim como dos correspondentes sulfetos (71) e (76), realizada através do teste do edema da pata de rato induzido por carragenina⁷⁹, indicaram o antecipado perfil anti-edematogênico destes novos compostos, caracterizando nova relação bioisostérica entre o sistema 1,3-benzodioxólico de (69) e (70) e a unidade *para*- FC_6H_4 de (68). Outrossim, os resultados farmacológicos obtidos indicaram, ainda, que os sulfetos (71) e (76), precursores sintéticos de (69) e (70), respectivamente, apresentavam maior atividade AI do que os sulfóxidos finais, caracterizando, à exemplo do próprio sulindaco (68), cujo derivado reduzido (77) é a forma mais ativa⁸⁰, o mesmo perfil pró-fármaco para estes novos agentes AI, denominados respectivamente, safrolaco (69) e safroleno (70)⁸¹. Estes resultados indicam que (69) e (70) representam uma nova família de agentes NSAIs, obtidos a partir de produto natural brasileiro abundante, atuando pelo mesmo mecanismo que o sulindaco (68).

Síntese de Análogos do Piroxicam

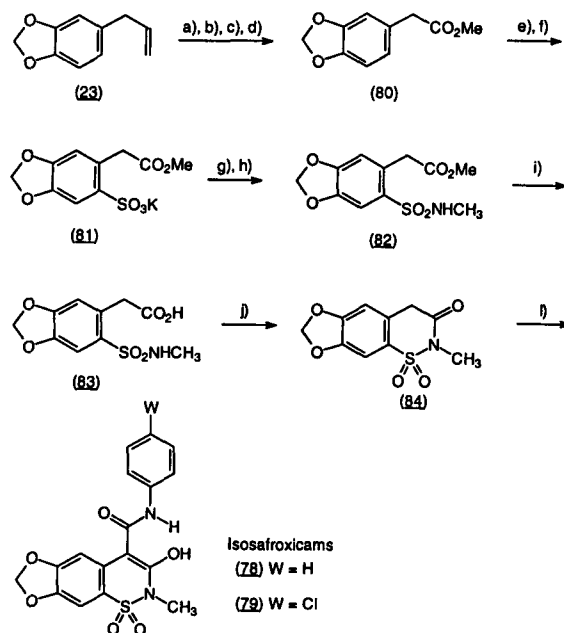
Em 1972, a Pfizer lançou o protótipo da classe dos oxicams, representado pelo piroxicam (77)⁸², um agente NSAIs enólico que apresenta baixo perfil ulcerogênico. Considerando os resultados positivos obtidos com o emprego do safrol (23) na síntese de novos agentes AI, decidimos investigar uma rota sintética para os novos análogos dos oxicams (78) e (79), a partir do produto natural (23) (Esquema 22).



Esquema 22

A rota sintética empregada na síntese destes novos compostos (78) e (79) se encontra descrita no Esquema 23⁸³. A etapa-chave deste processo consistiu na funcionalização regioesletiva da posição C-6 do núcleo 1,3-benzodioxólico de (80), empregando metodologia de sulfonação eletrofílica extremamente

branda, de maneira a prevenir a formação de produtos de clivagem da ponte metilenodioxila. Em seguida, a adequada interconversão de grupamentos funcionais do composto (81), permitiu a construção do sistema heterocíclico presente no intermediário-chave 6,7-metilenodioxo-3-oxo-1,2-benzotiazínico-1,1-dióxido (84), explorando a ciclicação catalisada por ácido do derivado ácido-sulfonamida (83). Finalmente, os novos derivados denominados isosafroxicams (78) e (79) foram preparados através da condensação regioesletiva do ânion da 1,2-benzotiazinona (84) com os respectivos isocianatos aromáticos. Desta forma, os novos análogos de (77) foram preparados a partir do safrol em ca. 35% de rendimento global.



Esquema 23. a) O_3 - O_2 , AcOH, -10°C , 4h; b) Zn, AcOH, 0°C , 2h; c) H_2CrO_4 , acetona, 0°C , 30 min.; d) CH_2N_2 , Et_2O :1,4-Dioxana (4:1), t.a., 30 min.; (80%, 4 etapas); e) H_2SO_4 , Ac $_2\text{O}$, AcOEt, 0°C , 3h; f) KOAc, EtOH 95%, t.a., 30 min.; (90%, 2 etapas); g) SOCl_2 , DMF_{con.}, 60°C , 3,5h (81%); h) CH_3NH_2 40%, CHCl_3 , 0°C , 3h (90%); i) KOH, MeOH: H_2O (1:1), refluxo, 4h (98%); j) TsOH, tolueno, refluxo, 6h (94%); l) $\text{C}_6\text{H}_4\text{NCO}$ ou 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NCO}$, Et_3N , DMF, t.a., 5h (78 e 88%, respectivamente).

A avaliação das propriedades anti-inflamatórias destas novas carboxamidas (78) e (79)⁸⁴ (Gráfico 1), no modelo farmacológico de inibição da enzima ciclooxigenase representado pelo teste do edema da pata de rato induzido por carragenina⁷⁹, evidenciou que o derivado *para*-clorofenila substituído (79) foi equipotente ao próprio piroxicam, na dose de 33 mg/Kg, indicando que a presença de substituintes com valores de σ_p positivos, aumentando a acidez destes compostos, favorece sua potência como anti-inflamatório. Estes novos derivados, representam uma nova classe de análogos enólicos dos oxicams, sintetizada a partir do safrol (23).

Em 1983 foi introduzido no mercado o clidanaco (85)⁸⁵, agente NSAIs com propriedades analgésicas e anti-piréticas sintetizado por Juby e colaboradores em 1972^{86,87}, com reduzidos efeitos gastro-irritantes⁸⁸. O composto (85) pode ser considerado um derivado conformacionalmente restrito da classe dos ácidos α -metilacéticos, devido a presença do sistema indanônico. Dispondo de metodologia sintética eficiente para o composto 2-metil-indanônico (72), a partir do safrol (23), empregada para a síntese do análogo do sulindaco (Esquema 20), investigamos, em seguida, uma rota sintética para o composto (86) (Esquema 24). Esta substância está estruturalmente relacionada ao clidanaco

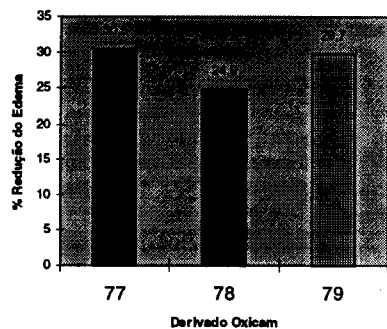
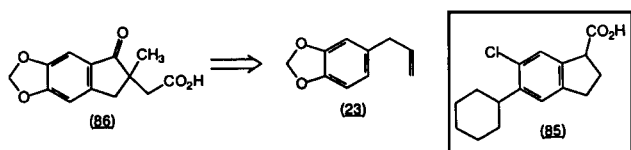


Gráfico 1. Avaliação p.o. das propriedades antiinflamatórias dos isosafroxicams (78) e (79), na dose de 33 mg/Kg, no modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina⁷⁹, usado como padrão o piroxicam (77) na dose de 3 mg/Kg.

(85), tendo os substituintes do anel aromático substituídos pela unidade metilenodioxila originária do produto natural (23)^{89,90}. Os resultados da avaliação farmacológica do novo derivado (86) não evidenciaram nenhuma significativa atividade AI. Entretanto, o composto (86) apresentou importantes propriedades analgésicas⁹⁰, determinadas no teste da redução das contorções induzidas por solução aquosa 0,2% de ácido acético⁹¹, com resposta dose-dependente (86) reduziu em 94% o número de contorções induzidas em camundongos na concentração de 25 mg/kg p.o. Estes resultados indicam que (86), sintetizado a partir do safrol, representa um novo protótipo para derivados analgésicos de ação periférica.



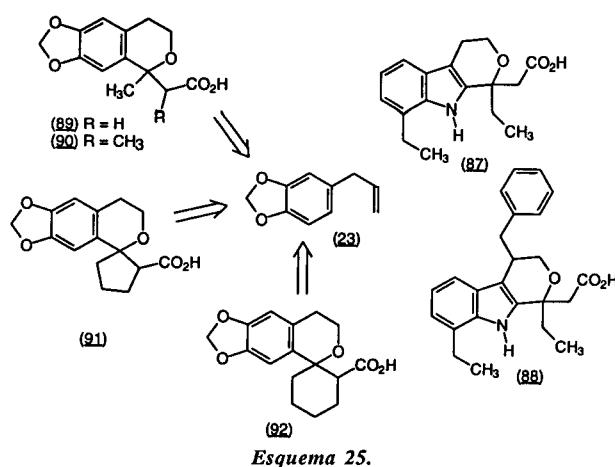
Esquema 24

Síntese de Análogos do Etodolaco

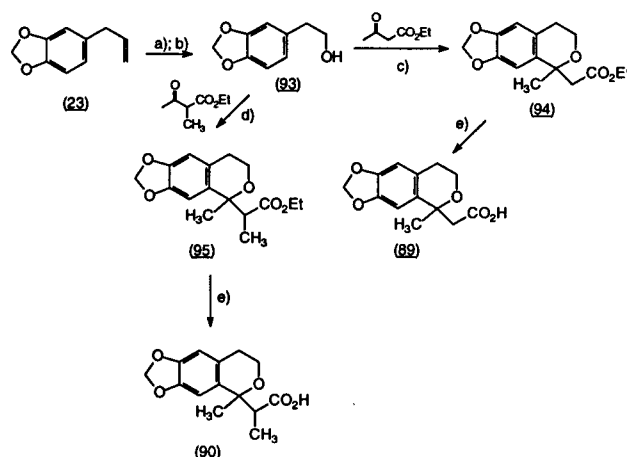
Em 1976, Humber e colaboradores descreveram o etodolaco⁹² (87), novo derivado indólico da classe dos ácidos aril-carboxílicos, com potentes propriedades antiinflamatórias e analgésicas⁹³. Os mesmos autores descreveram ainda o pemedolaco⁹⁴ (88), análogo benzílico de (87), que apresentou perfil analgésico superior ao primeiro, atribuído aos efeitos conformacionais introduzidos no anel isocromânico pela introdução da unidade benzílica em C-4⁹⁵. Com estes dados disponíveis na literatura e considerando a clássica relação biossotérica entre anéis aromáticos, heterocíclicos ou não⁹⁶, estudamos um método de síntese para os derivados (89) e (90), planejados como isósteros de (87), onde a relação isostérica reside na substituição do sistema indólico de (87) pela subunidade 1,3-benzodioxílica em (89) e (90), oriunda do safrol⁹⁶ (23) de partida (Esquema 25).

A rota sintética empregada para a síntese de (89) e (90), a partir do safrol (23), está ilustrada no Esquema 26⁹⁷.

Considerando o perfil da atividade AI observada para os novos derivados ácidos isocromanil-carboxílicos⁹⁸ (e.g. 89), decidimos investigar a síntese de (91) e (92) (Esquema 25), derivados análogos de (89) e (90) onde introduziu-se maior restrição conformacional pela natureza espiralada destes novos compostos, de maneira a investigar-se a possível otimização de suas propriedades analgésicas, à exemplo do que fora descrito sobre a potencialização da ação analgésica no pemedolaco (88)⁹⁹ em relação ao etodolaco (87). A rota sintética empregada para a síntese destes novos derivados ácidos espiro-isocromanil-acéticos (91) e (92) está ilustrada



Esquema 25.

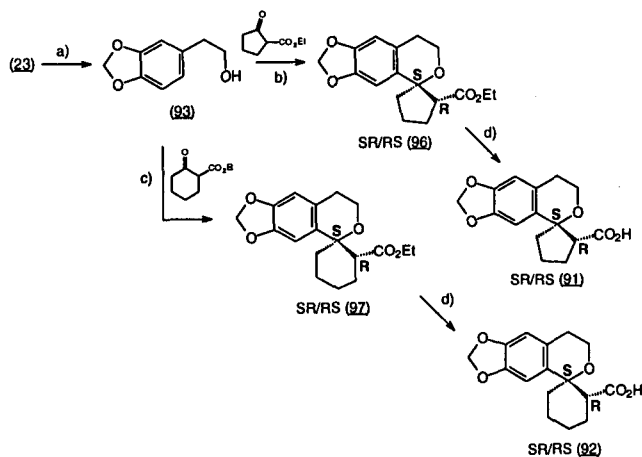


Esquema 26. a) $i\text{-O}_3/\text{O}_2$, AcOH, 0°C, 1 h; ii-Zn⁰, AcOH, 93%; b) NaBH₄, MeOH, 10°C, 1h, 94%; c) acetoacetato de etila, benzeno, TsOH, refluxo, 12h, 79%; d) 2-metil-3-oxo-butirato de etila, benzeno, TsOH, refluxo, 24h, 19%; e) KOH aq. 20%, EtOH, refluxo, 8h, 94%.

no Esquema 27¹⁰⁰. Esta rota sintética mostrou-se regio- e diastereosseletiva levando à formação dos ácidos 4-espiro-acéticos (91) e (92) com configuração relativa predominante *SR/RS*, conforme evidenciado pela cuidadosa análise dos dados espectroscópicos de RMN de ¹H dos ésteres metílicos correspondentes (96) e (97), que indicaram uma relação 9:1 para o isômero majoritário¹⁰¹. A avaliação comparativa das propriedades analgésicas nas duas séries homólogas (i.e. 91 e 92), confirmou a importância da restrição conformacional para a atividade analgésica, também nesta classe, tendo sido o derivado espiralado (91), analgésico mais potente do que (92). Estes resultados indicam que na série de derivados (91) o anel ciclopentânico introduz maior restrição conformacional do que o anel cicloexânico de (92), contribuindo para a maior atividade analgésica, que mostrou-se equipotente à dipirona empregada como padrão no bioensaio efetuado¹⁰¹.

Síntese de Análogos de Agentes Anti-trombóticos

A descoberta do envolvimento da TXA₂ na fisiopatologia de processos isquêmicos, indicou como estratégia terapêutica adequada para o tratamento e prevenção destas doenças trombóticas a inibição da TXS¹⁰² ou o desenho de protótipos de antagonistas de receptores de TXA₂ (TPant).¹⁰³ (Esquema 14). Estudos com derivados N-heterocíclicos funcionalizados indicaram a ação inibidora da TXS, e viabilizaram a descoberta do ozagrel⁵² (51), previamente mencionado, descoberto racionalmente no Japão, em 1985, e autorizado para uso terapêutico nos EUA pelo FDA em



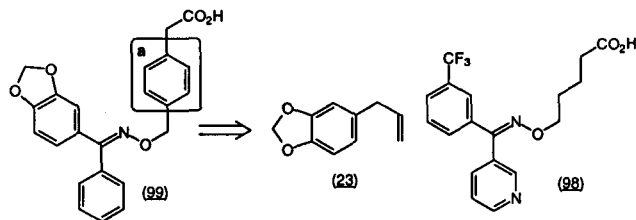
Esquema 27. a) Esquema 26; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, 2-carboetoxiciclopentanona, 12 h, 79 %; c) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, carboetoxiciclohexanona, 12 h, 83 %; d) KOH, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), refluxo, 6 h, 96% (91) e 93% (92).

1995, como o primeiro fármaco anti-trombótico útil para o tratamento ou prevenção de quadros cardio-iscêmicos e asmáticos, agindo por este novo mecanismo de ação¹⁰⁴. Estudos farmacológicos posteriores demonstraram que o bioprecursor de TXA_2 , a PGH_2 possui atividade agonista parcial em TP^{105} (Esquema 14). Esta observação indicou que agentes anti-trombóticos mais eficazes seriam representados por compostos com ação dupla TXSi e TPant. , pois bloqueariam simultaneamente a formação de TXA_2 e preveniriam a atividade agonista parcial da PGH_2 acumulada¹⁰⁶. Nesta ótica, uma segunda geração de agentes anti-trombóticos, atuando ao nível da CAA, com ação dual TXSi/TPant. foi desenvolvida, sendo o ridogrel¹⁰⁷ (98) um importante representante desta classe.

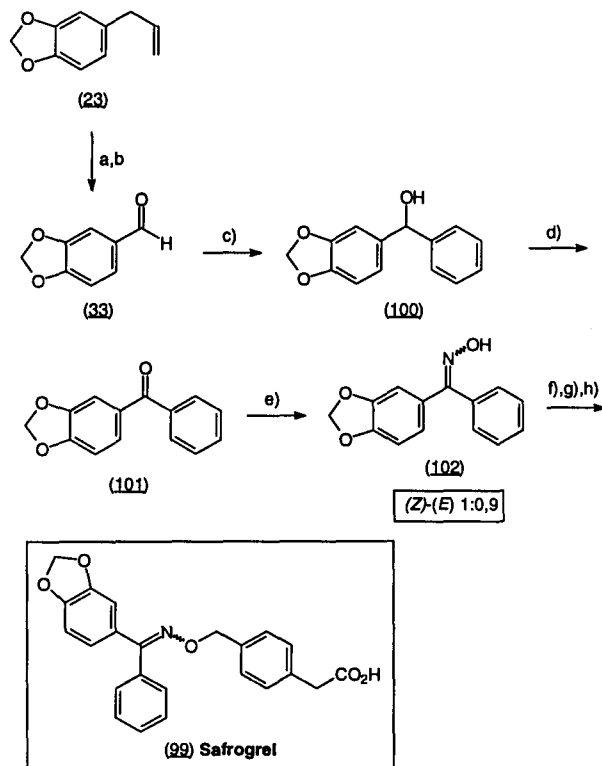
A partir destas considerações, o derivado (99) foi estruturalmente planejado como um análogo conformacionalmente restrito de (98), onde a cadeia ácido carboxílico, essencial para a atividade pretendida, encontra-se internalizada no anel fenílico (a) de (99). O composto (99) apresenta ainda a ponte metileno-dioxila, originária do safrol (23), utilizado como matéria-prima, como um provável sítio de interação com o CitP_{450} da TXS , mimetizando os átomos de oxigênios da unidade bicíclica da PGH_2 (Esquema 14), substrato natural desta enzima Cit. P_{450} dependente¹⁰⁸ (Esquema 27). Relatos sobre a provável topografia da TXS , indicavam uma distância ideal, compreendida entre 8,5-10 Å, entre o heteroátomo de um anel N -heteroaromático e a função ácido carboxílico terminal para melhor reconhecimento molecular pela enzima por seus eventuais inibidores¹⁰⁹.

Estudos de modelagem, utilizando a mecânica molecular, desenvolvidos no laboratório, permitiram a construção de modelo topográfico misto, útil para o planejamento molecular de novos derivados candidatos a protótipos com propriedades duais TXSi-TPant. ¹¹⁰. Neste modelo, o novo derivado (99) se enquadrou. As principais características estruturais de (99), em relação ao ridogrel (98), dizem respeito à presença da sub-unidade O -benziléter de oxima, onde a função *para*-benzilacética assegura restrição conformacional à cadeia ácido carboxílico, favorecendo a distância ideal necessária ao reconhecimento molecular pela TXS conforme preconiza Kato e colaboradores¹⁰⁹. Outrossim, a maior restrição conformacional de (99) em relação a (98), além de introduzir um possível caráter de ação dual a este novo derivado pode contribuir para eventual seletividade entre os subtipos de receptores de TXA_2 . Desta forma, uma rota sintética para o composto (99) foi desenvolvida a partir do safrol (23), conforme ilustra o Esquema 29¹¹¹.

Os resultados da avaliação farmacológica de (99) no ensaio de inibição da agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico no plasma rico em plaquetas de coelho, indicaram



Esquema 28.



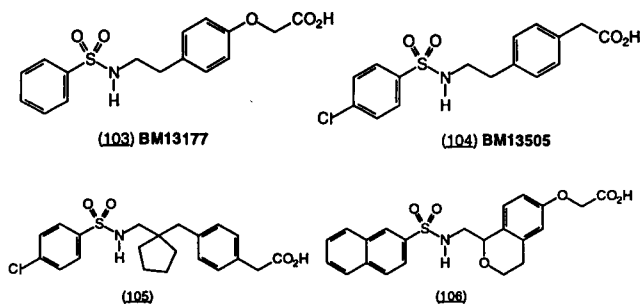
Esquema 29. a) Esquema 20 - etapa a; b) Esquema 23 - etapas a,b (75%, 3 etapas); c) PhMgBr , THF, t.a., 40 min., 60%; d) MnO_2 , THF, refluxo, 30 min., 70%; e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaOH , EtOH , H_2O , refluxo, 30 min., 64%; f) $i\text{-NaH}$, THF, refluxo, 30 min.; ii- *para*- $\text{BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH}$, THF, refluxo, 18 h; g) $i\text{-CH}_2\text{N}_2$, Et_2O , t.a.; ii-separação cromatográfica (SiO_2); f) LiOH , acetona, t.a., 7h (20%, 5 etapas).

seu perfil anti-agregante plaquetário¹¹². Estes resultados indicam que (99) representa uma nova classe de candidatos a protótipos de agentes anti-trombóticos, sintetizados a partir do safrol (23), pertencendo a família dos derivados O -benziléteres de oximas.

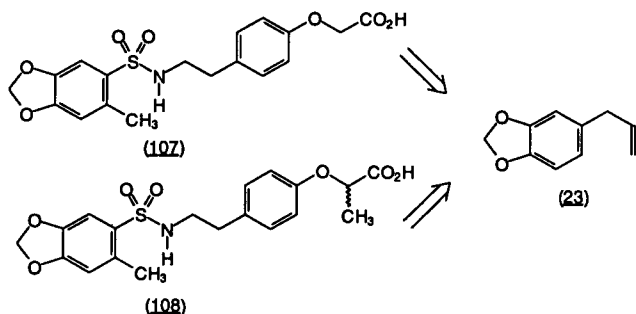
Uma classe química diversa, que apresenta importantes propriedades duais TXSi/TPant. , onde predomina a ação TPant. , compreende derivados aril-alquilsulfonamidas, onde o sulotrobano¹¹³ (103, BM 13177) foi o protótipo e o primeiro TPant. não-prostanoidal que apresentou atividade anti-plaquetária *in vivo* e *in vitro*^{114,115}. Em seguida foi descrito o daltrobano^{116,117} (104, BM 13505), outro representante importante desta classe que se apresentou vinte vezes mais potente que (103).

Os compostos (103) e (104) podem ser considerados como os protótipos de outros novos derivados desta classe, recentemente descritos, e.g. (105) e (106)¹¹⁸.

Comparando-se as estruturas do sulotrobano (103) e daltrobano (104), pode-se postular que a menor atividade anti-plaquetária de (103), *in vivo*, deve-se à presença da unidade fenoxi-acética que representa um sítio de fácil metabolização¹¹⁹. Neste contexto, em sequência aos estudos sobre o uso do safrol (23) na síntese de novos candidatos a protótipos de agentes



anti-trombóticos, atuando ao nível da CAA, foi planejado o composto (107)¹²⁰ (Esquema 30). Estudos iniciais de modelagem deste composto, por mecânica molecular, comparando-o ao sulotrobano (56)¹²¹, evidenciaram um adequado índice de similaridade molecular, sobretudo quanto aos aspectos conformacionais envolvidos, que asseguram a distância adequada para a interação de (107) no sítio receptor, considerando-se o modelo desenvolvido por Albuquerque e colaboradores¹¹⁰. Este novo derivado (107), acessível a partir do safrol (23), empregando-se a metodologia sintética descrita no Esquema 31, foi planejado para apresentar propriedades duais TXSi/TPant., como híbrido de (103) e (104), onde a presença da ponte metilenodioxila mimetiza o efeito lipofílico do grupamento *para*-cloro de (104).

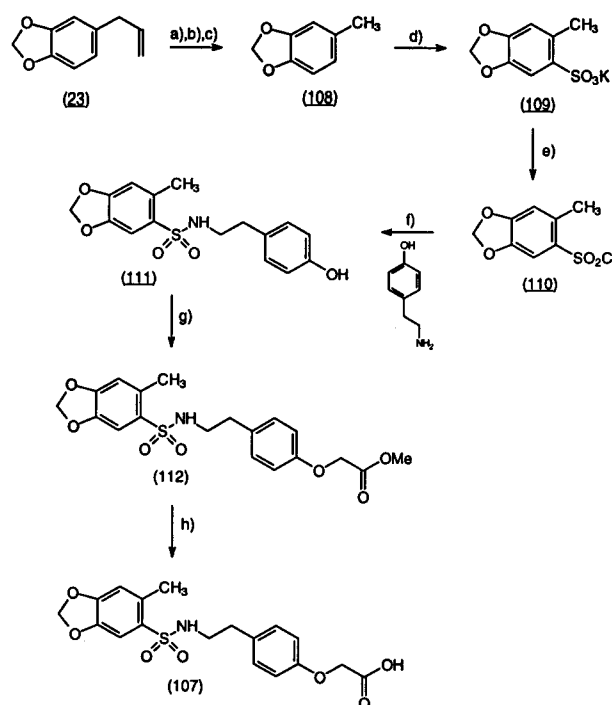


Esquema 30.

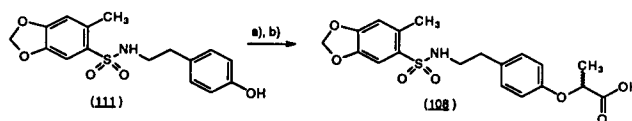
A metodologia sintética empregada¹²⁰ (Esquema 31) explorou a funcionalização regioseletiva da posição C-6 do produto natural de partida, à exemplo do que havia sido estudado para a síntese do safroxicam (78), descrito anteriormente (Esquema 23). A construção da cadeia fenoxi-acética de (107) foi realizada a partir de (111) (Esquema 31), após minucioso estudo experimental capaz de assegurar a *O*-alquilação pretendida em rendimentos aceitáveis¹²².

No intuito de se investigar a real contribuição do metabolismo da sub-unidade fenoxi-acética ao perfil anti-trombótico de (107), o derivado α -metilado (108) foi desenhado como novo análogo metabolicamente "hard" de (108), uma vez que a introdução do grupamento metila introduz fatores de restrição estéricos ao acesso de enzimas oxidativas, hepáticas, responsáveis pela *O*-dealquilação da função ácido carboxílico farmacoforicamente importante à atividade pretendida. A metodologia sintética empregada na preparação de (108) explorou a sulfonamida (111) como intermediário-chave, e através *O*-alquilação quimiosseletiva com o haleto adequadamente funcionalizado, seguindo-se etapa de hidrólise branda¹²² obteve-se o derivado (108) em rendimentos adequados (Esquema 32).

Os resultados da avaliação das propriedades anti-agregante plaquetárias de (107), *ex-vivo*, indicou para este composto IC₅₀ de 329 μ M, no ensaio induzido por AA e, ainda, atividade antiplaquetária no bioensaio induzido pelo composto U-46619, empregado como agonista do receptor de TXA₂. Neste ensaio farmacológico o derivado (108) mostrou-se praticamente inativo



Esquema 31. a) Esquema 20 - item a; b) Esquema 23 - itens a,b (75%, 3 etapas); c) KOH, NH₂NH₂ aq. 80%, HOCH₂CH₂OH, refluxo, 4h, 73%; d) Esquema 23 - etapas f,g (91%, 2 etapas); e) Esquema 23 - etapas h (74%); f) cloridrato de tiramina, AcOEt, 10% aq. NaHCO₃, t.a., 2h, 91%; g) K₂CO₃, acetona, 2-bromoacetato de etila, t.a., 24h, 37%; h) LiOH aq. 1N, THF, t.a., 1h, 85%.



Esquema 32. a) K₂CO₃, acetona, 2-bromopropionato de metila, t.a., 36h, 74%; b) Esquema 31 - item h, 62%.

frente a (107), indicando que a introdução do grupamento metila causa restrição estérica a interação do grupamento farmacofórico carboxilato com os receptores TP. Estes resultados confirmam o perfil anti-agregante plaquetário de (107), representando um novo derivado aril-sulfonamídico com ação ao nível de TPant¹²³.

Síntese de novos protótipos de inibidores seletivos de PGHS-2

Os resultados até então obtidos com o uso do safrol (23) como matéria-prima na síntese de novas substâncias bioativas a nível da CAA, levaram-nos a considerar a possibilidade de utilizá-lo na síntese de novas classes de inibidores seletivos de PGHS-2^{56,57}. Entre os compostos recentemente descritos como inibidores seletivos de PGHS-2 encontram-se o nimesulido¹²⁴ (113), que apresenta um índice de seletividade (*S*) PGHS-2/PGHS-1 da ordem de 1400¹²⁵ e o flosulido (114) com *S* de 5000¹²⁶ (Figura 2).

Curiosamente, o nimesulido (113) foi empregado como agente AI desde antes da descoberta da PGHS-2, e por não apresentar a função ácido carboxílico, típica dos derivados NSAI clássicos, seus efeitos AI foram inicialmente atribuídos às propriedades anti-oxidantes¹²⁵. Este composto (113) apresenta em sua estrutura uma unidade *para*-nitrofenilmetilsulfonamida e foi o composto-protótipo para uma série de derivados desta classe química (sulidos), descobertos posteriormente como inibidores

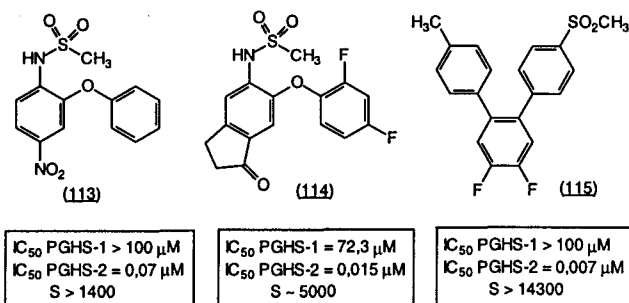


Figura 2. Estruturas e índice de seletividade PGHS-2/PGHS-1 de alguns inibidores seletivos de PGHS-2¹²⁴⁻¹²⁶.

seletivos de PGHS-2¹²⁶. Entre os vários derivados seletivos descritos, encontram-se inúmeros compostos que possuem a função *para*-fenilmetilsulfona, como o composto (115) que apresenta S da ordem de 14300¹²⁷. Considerando os resultados anteriores do laboratório na síntese de agentes NSAI, estruturalmente relacionados com os NSAI clássicos, inibidores de PGHS-1, decidimos investigar o planejamento de novos compostos, candidatos a inibidores seletivos de PGHS-2, a partir do safrol. Os compostos (116) e (117) (Esquema 33) foram desenhados, considerando-se os dados, ainda que escassos, sobre a SAR desta emergente classe de agentes AI¹²⁸. A Figura 3 ilustra os requisitos estruturais mínimos para a atividade seletiva PGHS-2¹²⁹. Os inibidores seletivos de PGHS-2, apresentam de maneira geral a função heteroaril- ou arilmetilsulfonamida e heteroaril- ou arilmetilsulfona como grupo farmacofórico, localizado em um dos dois anéis aromáticos laterais, que são intercalados por um heteroátomo ou por um anel central (espaçador) (Figura 3).

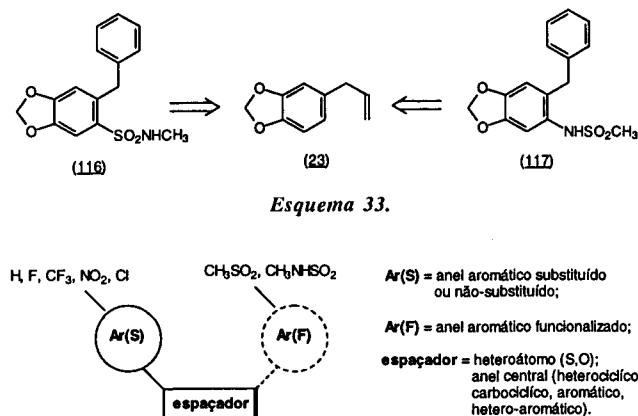


Figura 3. Requisitos estruturais mínimos para a atividade seletiva PGHS-2¹²⁹.

Simultaneamente, iniciamos no laboratório estudos de modelagem por mecânica molecular, visando a definição de um modelo topográfico 3-D para a PGHS-2, utilizando os dados estruturais disponíveis sobre a homologia entre a forma mais conhecida PGHS-1 e a nova isoforma PGHS-2. Destes estudos resultou o modelo indicado na Figura 4, onde os sítios S₁ e S₂ representam interações por ligações de hidrogênio com o inibidor, correspondendo em S₁ a His-90 e em S₂ a Arg-513 presentes no sítio ativo de PGHS-2. O sítio S₃ do modelo desenvolvido por Romeiro e colaboradores¹³⁰, correspondente a interações com Tyr-385, representa interações hidrofóbicas e o sítio S₄ corresponde a cavidade estérica do sítio ativo.

Análise esquemática dos novos derivados propostos no modelo ilustrado na Figura 4, indicou um ótimo nível de sobreposição. A relação estrutural entre os novos derivados propostos

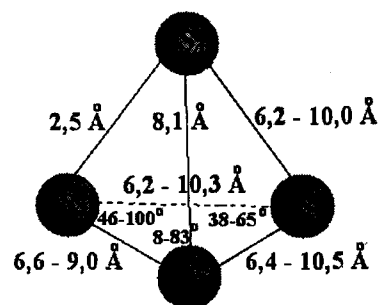
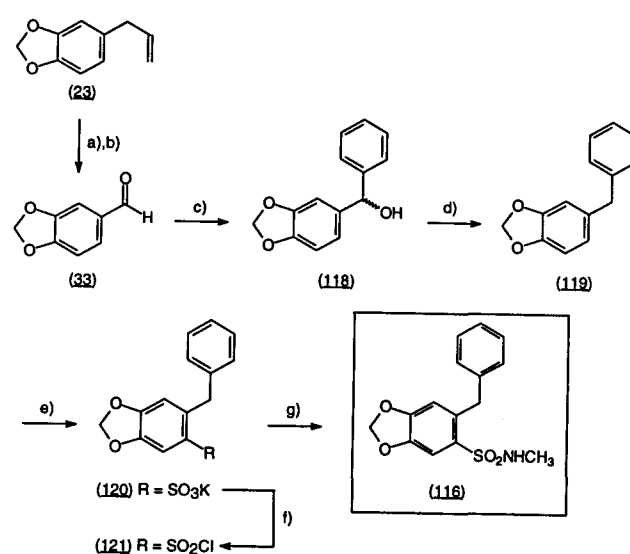
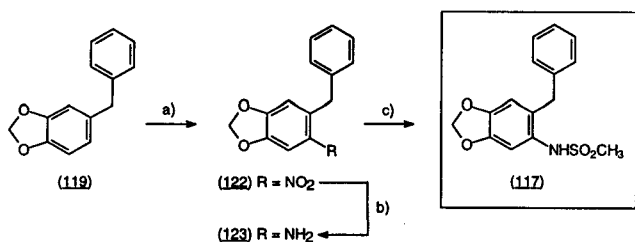


Figura 4. Modelo tridimensional de sítio farmacofórico para inibidores seletivos de PGHS-2¹³⁰.

(116) e (117), se fundamentou no caráter isostérico existente entre a função sulfonamida e sulfonil-amina, respectivamente. Por outro lado, o planejamento molecular destes compostos considerou uma nova relação bioisostérica possível entre o sistema indanônico do flosulido (114) e o anel 1,3-benzodioxólico originário do produto natural (23), onde o átomo de oxigênio *para*-substituído da ponte metilendioxila de (116) e (117), acceptor de ligação de hidrogênio, corresponderia à função carbonila da indanona de (114), acceptora de ligação de hidrogênio, e aos sítios S₁ ou S₂ do modelo topográfico proposto (Figura 4)¹³¹. Ademais, o metileno do padrão difenilmetano presente em (116) e (117), contemplaria o "espaçador" necessário para os anéis aromáticos ou heteroaromáticos, ilustrados na Figura 3, como requisitos estruturais mínimos para a atividade seletiva pretendida. Com base neste planejamento, a síntese de (116) e (117), a partir do safrol (23), foi realizada conforme ilustrado nos Esquemas 34 e 35^{132,133}.



Os resultados da avaliação farmacológica destes novos compostos confirmaram o perfil antiinflamatório antecipado¹³³, tendo os compostos (116) e (117) apresentado 46,0 e 43,1 %, respectivamente, de inibição da pleurisia induzida por carragenina em ratos, enquanto que o próprio nimesulido (113), empregado como padrão, apresentou 29,9% de inibição. A investigação da capacidade ulcerogênica de (116) e (117), em concentrações superiores àquelas que manifestaram a atividade



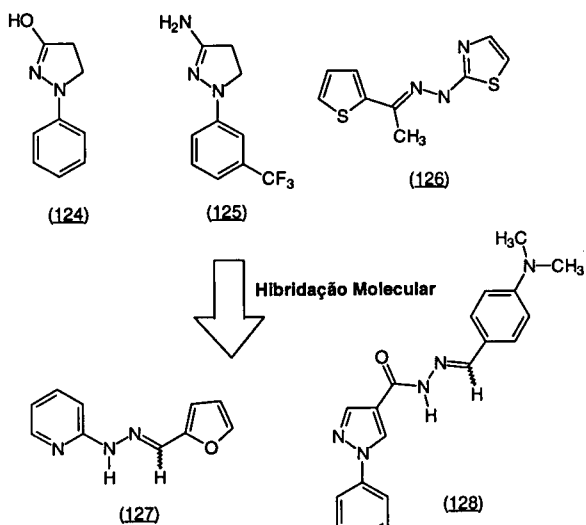
Esquema 35. a) HNO_3 , CHCl_3 , 0°C , 3h, 96%; b) Fe , NH_4Cl , $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1), refluxo, 1h, 88%; c) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, piridina, CH_2Cl_2 , t.a., 40min., 50%.

AI, demonstraram que estes compostos não provocam lesões na mucosa gástrica dos animais estudados, corroborando a ação seletiva PGHS-2.

Estes resultados representam a descoberta de nova relação bioisotérica envolvendo o sistema benzodioxolano presente no produto natural de partida e a unidade 2-indanona, além de representarem uma nova classe de protótipos de candidatos a inibidores seletivos de PGHS-2 sintetizados a partir do safrol (23).

Síntese de novos derivados N-acilarilidrazônicos (NAH) e isómeros a partir do safrol

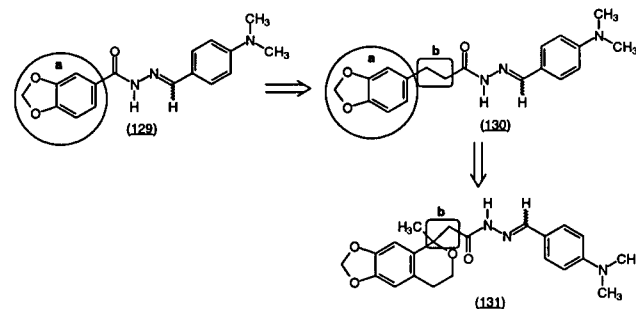
Recentes resultados de estudos de hibridação molecular de derivados ativos sobre a COX e a 5-LO [e.g. fenidona (124), BW-755 (125) e CBS-1108 (126)]¹³⁴ visando identificar-se novas substâncias bioativas análogas aos protótipos ativos, permitiram a descoberta de nova classe de agentes anti-agregantes plaquetários (e.g. 127)¹³⁵ e analgésicos (e.g. 128)¹³⁶, onde a sub-unidade N-acilarilidrazona (NAH) foi identificada como principal farmacóforo (Esquema 36).



Esquema 36.

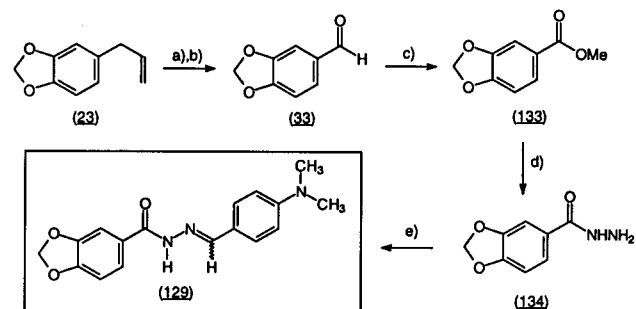
Visando otimizar-se estas atividades e melhor compreender a SAR nesta classe de derivados bioativos, diversos padrões heteroaromáticos foram sintetizados, tendo os resultados da avaliação farmacológica destes novos compostos indicado um atraente perfil de atividade^{136,137,138,139}. Visando o estudo mais completo da SAR nestas séries, investigando-se a contribuição da sub-unidade heteroaromática para a atividade, compostos aromáticos não heterocíclicos foram sintetizados, explorando o safrol (23) como matéria-prima^{140,141}. Foram sintetizados

diversos análogos com este padrão estrutural (e.g. 129), onde variou-se a sub-unidade **a** e a natureza do grupo espaçador **b**, conforme ilustrado no Esquema 37¹⁴⁰.

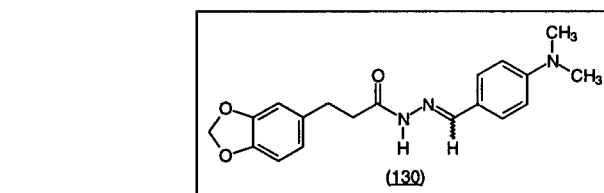
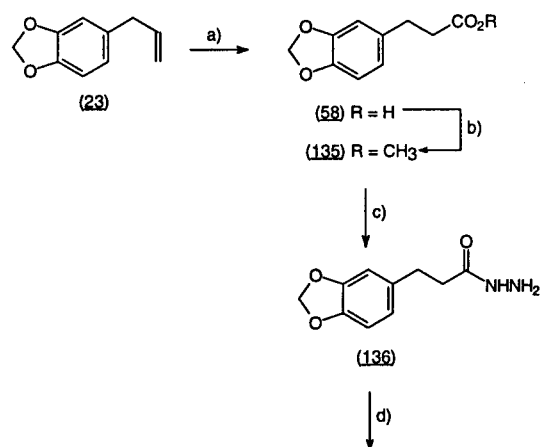


Esquema 37.

A síntese desenvolvida para as classes de NAH derivadas do safrol (129) e (130) está ilustrada nos Esquemas 38 e 39¹⁴¹.

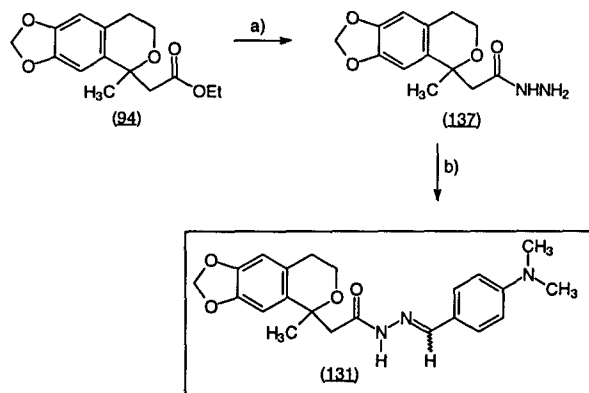


Esquema 38. a) Esquema 20 - etapa a; b) Esquema 23 - etapas a,b (75%, 3 etapas); c) I_2 , KOH , MeOH , 0°C , 1h, 90%; d) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 80%, EtOH , refluxo, 3h, 70%; e) $4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, EtOH , HCl (cat.), 30min., t.a., 83%.



Esquema 39. a) Esquema 16 - etapas a,b (59%, 2 etapas); b) MeOH , H_2SO_4 , refluxo, 2h, 90%; c) Esquema 38 - etapa d (75%); d) Esquema 38 - etapa e (85%).

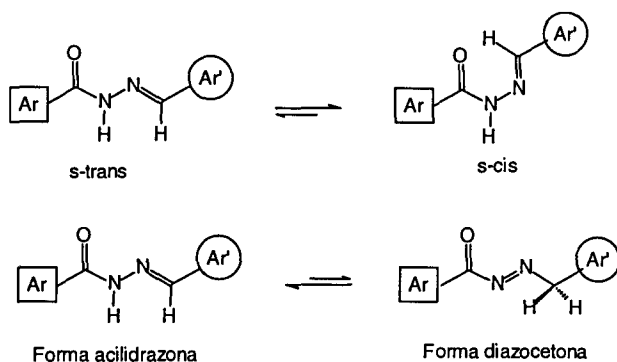
Os resultados da avaliação farmacológica das propriedades analgésicas destas classes foram extremamente promissores, identificando o derivado (130) como o mais ativo, capaz de reduzir as contorções induzidas por solução aquosa 0,2% de ácido acético em camundongos, na ordem de 67% na concentração de 100µM. Estes resultados incentivaram a síntese de nova classe de compostos isocromanil-hidrazônicos (131)¹⁴² (Esquema 40), explorando o éster (94), previamente descrito⁹⁷ (Esquema 26), de maneira a introduzir maior grau de restrição conformacional na cadeia espaçadora presente no derivado (130).



Esquema 40. a) Esquema 38 - etapa d (85%); b) 4-(CH₃)₂NC₆H₄CHO, EtOH, HCl (cat.), refluxo, 2h, 94%.

A nova série de derivados NAH, representada pelo derivado (131), apresentou, de forma análoga a série isostérica (130), expressiva atividade analgésica, *i.e.* 53,3% de redução das contorções abdominais induzidas por ácido acético, contra 41,4% da indometacina usada como padrão¹⁴³.

Um cuidadoso estudo espectroscópico por RMN de ¹H e por mecânica molecular foi realizado visando-se a determinação da configuração relativa da ligação dupla C=N nestes compostos¹⁴⁴. Os resultados obtidos indicaram que, na ampla maioria dos compostos NAH sintetizados, o diastereoisômero predominante tem a configuração-(*E*)¹⁴⁵, o que é reforçado pelos cálculos de mecânica molecular, realizados com diferentes membros destas classes, que indicaram para este diastereoisômero uma estabilização da ordem de *ca.* ~5Kcal/mol em relação ao isômero-(*Z*)¹⁴⁶. Outrossim, estes estudos indicaram ainda, que a conformação *s-cis* da função NAH predomina nestas classes de compostos¹⁴⁷ (Esquema 41). Estudos espectroscópicos, em ambas séries isostéricas (129), (130) e (131), indicaram que a função NAH não apresenta tautomeria em solução, eliminando a possibilidade de participação da forma diazo-cetona ou equivalente (Esquema 41), descrita como espécie biolável de elevado potencial tóxico por suas propriedades eletrofílicas¹⁴⁸.



Esquema 41.

Adicionalmente, estudos de modelagem molecular da série de NAH (132) indicaram que a existência de ligação de hidrogênio intramolecular, envolvendo *N*-11 e o *O*-3 (Figura 5) explicaria a predominância da configuração 4*S* ao nível do centro estereogênico, no diastereoisômero majoritário (*E*), conforme sugere a análise dos dados do espectro de ¹H RMN (200MHz)¹⁴⁹.

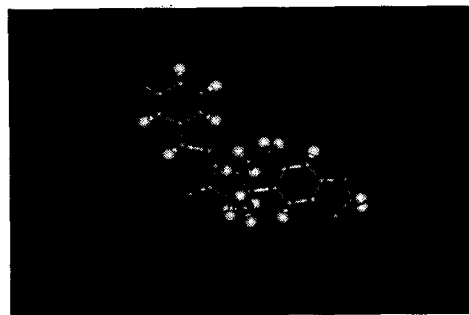
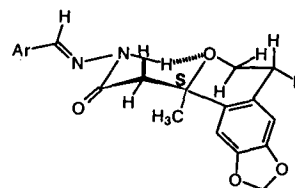


Figura 5. Visão conformacional de (132) obtida no SymApps 2.0 evidenciando a ligação de hidrogênio intramolecular, nesta série de NAH, entre *N*-11 e *O*-3.

CONCLUSÕES

Neste trabalho descrevemos os resultados de uma linha de pesquisas que trata do uso do safrol (23), principal componente químico do óleo de Sassafrás, como matéria-prima na síntese de substâncias bioativas na cascata do ácido araquidônico, obtidos no laboratório, nos últimos 15 anos.

Entre os novos compostos sintetizados, estruturalmente planejados para manifestarem atividade analgésica, antiinflamatória ou anti-trombótica, identificaram-se novas relações bioisotéricas envolvendo a sub-unidade fenilmetileno-dioxiila oriunda do produto natural de partida. Novos candidatos a protótipos de inibidores seletivos de PGHS-2, foram descobertos, explorando modelo topográfico 3D para o sítio ativo desta enzima, previamente desenvolvido, que representam nova classe de substâncias bioativas. Novos análogos de inibidores de TXS e compostos com prováveis propriedades duais TXSi/TPant. foram sintetizados, completando ampla série de derivados ativos, desde prostanóides modificados a análogos de agentes NSA clássicos, demonstrando que o uso de produtos naturais brasileiros abundantes, como matéria-prima para a síntese de candidatos a protótipos de novos fármacos de interesse terapêutico, representa importante abordagem desde que o planejamento molecular dos compostos-alvo respeite as propriedades farmacofóricas da classe eleita.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as bolsas de produtividade do CNPq (CNPq #50.0033/95-3 e #30.1327/96-3) e o apoio financeiro dos órgãos de fomento (CNPq, FUJB, CAPES, FAPERJ) que ao longo dos últimos anos têm apoiado os projetos propostos que resultaram nos resultados aqui descritos.

Especiais agradecimentos (EJB) são feitos aos nossos colaboradores e estudantes, de graduação e pós-graduação, que desenvolveram os projetos descritos, com dedicação e tenacidade, contribuindo de forma decisiva para sua consecução e consolidação

da linha de pesquisas aqui descrita, *inter-alia*: Dr. Fernando A.S. Coelho (UNICAMP), Profa. Florence M.C. de Farias (UFF), Dr. Marco E.F. Lima (UFRRJ), Dr. Edson F. da Silva (Fiocruz), Dr. Lúcio M. Cabral (UFRJ), Profa. Maria A. F. César (UFPr), Dra. Magaly G. Albuquerque (UFRJ), Margareth Rôse dos Santos Lima (UFRRJ), Adriana dos Santos Lages (UFRJ), Nelilma C. Romeiro (UFRJ), Patrícia de Cerqueira Lima (UFRJ), Lídia Moreira Lima (UFRJ) e a todos inúmeros estudantes de iniciação científica, cujos nomes estão mencionados nas referências incluídas, que contribuíram com seu aprendizado ao desenvolvimento dos projetos descritos neste trabalho.

Agradecemos especialmente à Dra. Ana Luisa Palhares de Miranda (LASSBio, UFRJ) e seus colaboradores, cujos nomes estão mencionados nas referências citadas, pela dedicação e entusiasmo com que estudaram e estudam, farmacologicamente, os compostos planejados e sintetizados no LASSBio. Esta interação conseguida e consolidada "next-door" no laboratório, entre a Química e a Farmacologia, representa binômio essencial ao tipo de trabalho realizado em Química Medicinal, aqui descrito. Extendemos nossos agradecimentos ainda ao Prof. Paulo R. R. Costa (NPPN-UFRJ), ao Prof. Raimundo Bráz-Filho (UENF-RJ), ao Prof. Ricardo B. de Alencastro (IQ-UFRJ) e ao Prof. Francisco R. de Aquino Neto (IQ-UFRJ) pela colaboração científica e pela co-orientação de alguns dos alunos de pós-graduação mencionados.

GLOSSÁRIO DE TERMOS FARMACOLÓGICOS

acidente trombo-isquêmico - lesão vascular causada pela redução ou obstrução de vasos e artérias ou arteríolas, provocando significativa redução na oxigenação tissular, que pode resultar em necrose

agentes anti-agregantes plaquetários - agentes capazes de reduzir a agregação plaquetária em plasma rico em plaquetas, geralmente de coelhos, previamente induzida

antibióticos β -lactâmicos - classe de antibióticos inibidores da biossíntese da membrana celular externa de microrganismos, que possuem como grupamento farmacofórico, como as penicilinas e cefalosporinas, um anel β -lactâmico.

anti-edematogênico - perfil de atividades biológicas que provocam a redução da resposta inflamatória provocada

carragenina - mistura de polissacarídeos sulfatados extraídos de algas vermelhas (*Rhodophyceae*), capaz de estimular desenvolvimento de processo inflamatório.

capacidade ulcerogênica - determinação da capacidade irritante-gástrica de substâncias

ciclooxigenase - complexo enzimático que biotransforma o ácido araquidônico em icosanóides

citoproteção - mecanismo de proteção da mucosa gástrica, modulado por prostaglandinas

Cit-P₄₅₀ - fração envolvendo o heme que atua como co-fator na ativação de diversos sistemas enzimáticos oxidativos

endotelinas - potentes peptídeos vasoconstritores, produzidos pelas células do endotélio vascular

farmacóforo - sub-unidade estrutural, grupo funcional ou parte integrante de uma estrutura sem a qual não se observa a atividade biológica desejada

hibridação molecular - estratégia de modificação estrutural que resulta da combinação de duas ou mais sub-unidades estruturais de diferentes compostos

IC₅₀ - concentração 50% inibitória de uma determinada resposta biológica

icosanóides - classe de autacóides originadas dos ácidos essenciais insaturados com 20 átomos de carbono (*e.g.* ácido araquidônico = ácido 5(Z),8(Z),11(Z),14(Z)-icosatetraenóico)

inibição da pleurisia - modelo capaz de inferir a atividade antiinflamatória de uma substância, através da inibição da formação de

edema e/ou migração celular na cavidade pleural, após estimulação por carragenina

5-lipoxigenase - enzima oxidativa que biotransforma o ácido araquidônico em leucotrienos

modelo topográfico 3-D - modelo farmacofórico tridimensional do sítio de interação droga-receptor

nucleófilos bioorgânicos - espécies nucleofílicas endogênas que formam ligações covalentes com substratos eletrofilicos

p.o. - administração oral

pró-fármaco - espécie inativa que é biotransformada *in vivo* por ação enzimática no fármaco ativo

relação bioisotérica - diz-se da semelhança isoeletrônica entre átomos, moléculas ou grupos funcionais distintos que possam apresentar, inclusive, semelhantes propriedades físico-químicas (*e.g.* P, pKa)

σ_p - constante de Hammett que parametriza os efeitos eletrônicos de substituintes *para*-arila

sulfoconjugação - reação de conjugação de um xenobiótico com sulfatos orgânicos reativos¹¹⁹

teste da redução das contorções induzidas - bioensaio que permite determinar-se a atividade analgésica periférica de substâncias, empregando-se soluções diluídas de ácido acético como agentes algésicos por injeção intra-peritoneal

teste do edema da pata de rato induzido por carragenina - bioensaio empregado na avaliação da atividade antiinflamatória modulada por prostaglandinas

TP - receptores de tromboxana

TPant. não-prostanoidal - antagonistas de receptores de TXA₂ com estruturas não-prostanoidais

tromboxana-sintase (TXS) - enzima responsável pela bioformação de tromboxanas

TXSi - inibidores de tromboxana-sintase

TXSi/TPant. - inibidores duplos de TXS e antagonistas de TP

U-46619 - 9,11-dideoxy-9a,11a-epoximetanoprostaglandina F_{2 α}

REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Marker, R. E.; Wagner, R. B.; Ulshafer, P. R.; Wittbecker, E. L.; Goldsmith, D. P. J.; Ruof, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2167.
2. Djerassi, C.; *Science* **1970**, *169*, 941.
3. Crabbé, P.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 345.
4. *inter-alia*: Avery, M.A.; Jennings-White, C.; Ching, W.K.M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4629; Avery, M.A.; Chong, W.K.M.; Jennings-White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974; Link, H., *Fed. Proc.* **1945**, *4*, 176.
5. Lednicer, D.; *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, John Wiley & Sons, New York 1998; p 402.
6. Cabral, L. M.; Costa, P. R. R.; Vasconcellos, M. L. A.; Barreiro, E. J.; Castro, R. N.; *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 3671.
7. Costa, P. R. R.; Cabral, L. M.; Alencar, K. G.; Schmidt, L. L.; Vasconcellos, M. L.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7021.
8. Stork, G.; Maldonado, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5286.
9. Stork, G.; Takahashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275.
10. Gomes, L. N. L. F.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1984**, 127.
11. Barreiro, E. J.; Gomes, L. N. L. F.; *J. Chem. Research* **1983**, (S) 312; (M) 2701.
12. Templeton, W.; *An Introduction to the Chemistry of the Terpenoids and Steroids*; Butterworths & Co.; London 1969, p 244.
13. Adams, R.; Rogers, E. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2815.
14. Pereira, A. L.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1983**, *6*, 74.
15. Edgar, J. A.; Culvenor, C. C. J.; Pliske, T. E.; *Nature* **1974**, *250*, 646.
16. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggan, P.; McPhail, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.
17. Horwitz, S. B.; *TiPS* **1992**, *13*, 134.

18. Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C.; *New Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1004.
19. Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957.
20. Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H.; *ibid.* **1994**, *116*, 1599.
21. Nicolau, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Coulaudouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature (London)* **1994**, *367*, 630.
22. Nicolau, K. C.; Guy, R. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079.
23. Corrêa, A. G.; *Quím. Nova* **1995**, *18*, 460.
24. Guénard, D.; Guéritte-Vogelein, F.; Poitier, P.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.
25. Cheng, X.-M.; *Ann. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 337-355.
26. A estrutura 3D minimizada do taxol (20) foi obtida no site: <http://c267b.chor.ucl.ac.be/taxol3D.html>.
27. Rizzini, C. T.; Mors, W. B.; *Botânica Econômica Brasileira*; E.P.U. EDUSP, São Paulo, SP 1976; p. 119.
28. Costa, P.R.R., Lopes, C.C., Pinto, A.V. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 8.
29. French, L. G.; *J. Chem. Ed.* **1995**, *72*, 484.
30. Mardell, L.; *Chem. Brit.* **1995**, 516.
31. Whitehead, C. W.; Travesso, J. J.; Bell, J. F.; Willard, P. W.; *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 844.
32. Fraga, C. A. M.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1991.
33. Os dados de RMN ¹³C a 25,16 MHz do safrol (23) e do veratrol (40) foram obtidos no site: [http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea_cre_frame_sea_espectros nº 4895 e 2942, respectivamente](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea_cre_frame_sea_espectros_nº_4895_e_2942_respectivamente).
34. MacMillan, J.; Martin, I. L.; Morris, D. J.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 905.
35. Amorim, M. B.; *Tese de Mestrado*, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1989.
36. Hagan, M.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1965**, *7*, 18.
37. Borchert, P.; Wislocki, P. G.; Miller, J. A.; Miller, E. C.; *Cancer Res.* **1973a**, *33*, 575.
38. Borchert, P.; Miller, J. A.; Miller, C. E.; Shires, T. K.; *Cancer Res.* **1973b**, *33*, 590.
39. Sackett, D. L.; *Pharmacol. Ther.* **1993**, *59*, 163.
40. Keller-Juslén, C.; Kuhn, M.; Von Wartburg, A.; Staehelin, H.; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 936.
41. Dechant, K. L.; Clissold, S. P.; *Drugs* **1991**, *41*, 225.
42. Doherty, A. M.; *DDT* **1996**, *1*, 60.
43. Freitas, A. C. C.; Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1994**, *75*, 76.
44. Barreiro, E. J.; *Cadernos de Farmácia* **1987**, *3*, 67.
45. Barreiro, E. J.; *Cadernos de Farmácia* **1988**, *4*, 3.
46. Higgs, G. A.; Moncada, S.; Vane, J. R.; *Ann. Clin. Res.* **1984**, *16*, 287.
47. Vane, J. R.; *Nature New Biol.* **1971**, *231*, 232.
48. Smith, J. B.; Willis, A. L.; *Nature New Biol.* **1971**, *231*, 235.
49. Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R.; *Nature New Biol.* **1971**, *231*, 237.
50. Higgs, G. A.; Higgs, E. A.; Moncada, S. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 2; Hansch, C., Ed.; Pergamon Press; Oxford 1990; p 156.
51. Hirsh, P. D.; Hills, L. D.; Campbell, W. B.; Firth, B. G.; Willerson, J. T.; *New Engl. J. Med.* **1981**, *304*, 685.
52. Iizuka, K.; Akahane, K.; Momose, D.; Nakagawa, M.; Tanouchi, T.; Kawamura, M.; Ohyama, I.; Kajiwara, I.; Iguchi, Y.; Takada, T.; Taniguchi, K.; Miyamoto, T.; Hayashi, M.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1139.
53. Xie, W.; Chipman, J. G.; Robertson, D. L.; Erikson, R. L.; Simmons, D. L.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 2692.
54. Smith, L. W.; Meade, E. A.; DeWitt, D. L.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1994**, *714*, 136.
55. Smith, W. L.; Garavito, R. M.; DeWitt, D. L.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 33157.
56. Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. K.; McDonald, J. J.; Stegeman, R. A.; Pak, J. Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J. M.; Penning, T. D.; Seibert, K.; Isakson, P. C.; Stallings, W. C.; *Nature* **1996**, *384*, 644.
57. Garavito, R. M.; *Nature Structural Biol.* **1996**, *3*, 897.
58. Bindra, J. S.; Bindra, R.; *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York 1977; p 5.
59. Collins, P. W.; Djuric, S. W.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533.
60. Collins, P. W. In *Chronicles of Drug Discovery*, Vol. 3; Lednicer, D., Ed.; American Chemical Society; Washington 1993; p 101.
61. Collins, P. W.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 437.
62. Coelho, F. A. S.; *Tese de Mestrado*, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1983.
63. Farias, F. M. C.; *Tese de Mestrado*, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1984.
64. Farias, F. M. C.; Barreiro, E.; Coelho, F. A. S.; Costa, P. R. R.; *Quím. Nova* **1984**, *7*, 111.
65. Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Coelho, F. A. S.; Farias, F. M. C.; *J. Chem. Res.* **1985**, (S) 220, (M) 2301.
66. Ham, E. A.; Cirillo, V. J.; Zanetti, M.; Shen, T. Y.; Kuehl Jr., F. A. In *Prostaglandins in Cellular Biology*; Ramwell, P. W.; Pharriss, Eds.; Plenum, New York 1972; p 345.
67. Shen, T. Y.; Windholz, T. B.; osegay, A.; Witzel, B. E.; Wilson, A. N.; Willet, J. D.; Holtz, W. J.; Ellis, R. L.; Matzuk, A. R.; Lucas, S.; Stammer, C. H.; Holly, F. W.; Sarett, L. H.; Risley, E. A.; Nuss, G. W.; Winter, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 488.
68. Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Barros, P. R. V. R.; Queiroz, W. M.; *J. Chem. Res.* **1982**, (S) 102; (M) 1142.
69. Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1983**, *64*, 113.
70. Shen, T. Y.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1.
71. Shen, T. Y.; Winter, C. A.; *Adv. Drug Res.* **1977**, *12*, 89.
72. Duggan, D. E.; Hooke, K. F.; Risley, E. A.; Shen, T. Y.; Van Arman, C. G.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1977**, *201*, 8.
73. Caruso, I.; Porro, G. B.; *Br. Med. J.* **1980**, *1*, 75.
74. Lima, M. E. F.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1989.
75. Scherrer, R. A. In *Antiinflammatory Agents. Chemistry and Pharmacology*; Scherrer, R. A.; Whitehouse, M. W., Eds.; Academic Press; New York 1974; p 29.
76. Barreiro, E. J.; Lima, M. E. F.; *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 1219.
77. Lima, M. E. F.; Barreiro, E. J.; *Infarma* **1993**, *2*, 6.
78. Gund, P.; Shen, T. Y.; *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1146.
79. Pereira, E. F. R.; Pereira, N. A.; Lima, M. E. F.; Coelho, F. A. S.; Barreiro, E. J.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1989**, *22*, 1415.
80. Cohen, A.; *Clin. Pharmacol. Ther.* **1976**, *20*, 238.
81. Barreiro, E. J.; Freitas, A. C. C.; Lima, M. E. F.; Fraga, C.A. M.; Silva, E. F.; Pereira, E. F. R.; Silveira, I. A. F. B.; Miranda, A. L. P. In *Organic Synthesis in Brazil, an Overview*; Comassetto, J. V.; Ferreira, J. B.; Eds.; USP; São Paulo 1994; p 251.
82. Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; McLamore, W. M.; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1171.
83. Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*,
84. Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Valle, S. P.; Barreiro, E. J.; *Resumos da VI Reunião Anual da FESBE*, 8.38 (1992).

85. Lombardino, J. G. In *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*; Lombardino, J. G., Ed.; John Wiley & Sons; New York 1985; p 286.
86. Allen Jr., G. R.; Ruddy, L.; McEvoy, F. J.; Sloboda, A. E.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 934.
87. Juby, P. F.; Goodwin, W. R.; Hudyma, T. W.; Partyka, R. A.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1297.
88. Matsuda, K.; *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 2473.
89. César, M. A. F.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1990.
90. César, M. A. F.; Barreiro, E. J.; *Resumos da 13 Reunião Anual da SBQ*, QO-35 (1990).
91. Whittle, B. A.; *Br. J. Pharmacol.* **1964**, *22*, 246.
92. Demerson, C.A.; Humber, L. G.; Philipp, A. H.; Martel, R. R.; *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 391.
93. Demerson, C. A.; Humber, L. G.; Abraham, N. A.; Schilling, G.; Martel, R. R.; Pace-Asciak, C.; *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1778.
94. Katz, A. H.; Demerson, C. A.; Shaw, C.-C.; Asselin, A. A.; Humber, L. G.; Conway, K. M.; Gavin, G.; Guinosso, C.; Jensen, N. P.; Mobilio, D.; Noureldin, R.; Schmid, J.; Shah, U.; Engen, D. V.; Chau, T. T.; Weichman, B. M.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1244.
95. Mobilio, D.; Humber, L. G.; Katz, A. H.; Demerson, C. A.; Hughes, P.; Brigrance, R.; Conway, K.; Shah, U.; Williams, G.; Labbadia, F.; De Lange, B.; Asselin, A.; Schmid, J.; Newburger, J.; Jensen, N. P.; Weichman, B. M.; Chau, T.; Neuman, G.; Wood, D. D.; Engen, D. V.; Taylor, N.; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2211.
96. Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1991**, *72*, 2; *ibid.* **34**.
97. Silva, E. F.; Barreiro, E. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1993**, *4*, 40.
98. Silva, E. F.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1991.
99. Chau, T. T.; Weichman, B. M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *248*, 907.
100. Cabral, L. M.; Barreiro, E. J.; *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 959.
101. Cabral, L. M.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1993.
102. Cross, P. E.; Dickinson, R. P.; *Ann. Rept. Med. Chem.* **1987**, *22*, 95.
103. Hall, S. E.; *Med. Res. Rev.* **1991**, *11*, 503.
104. Ong, H. H.; Allen, R. C.; *Ann. Rept. Med. Chem.* **1988**, *24*, 295.
105. Fiddler, G.; Lumley, P.; *Circulation* **1990**, *81*, 69-78.
106. Ackerley, N.; Brewster, A. G.; Brown, G. R.; Claeke, D. S.; Foubister, A. J.; Griffin, S. J.; Hudson, J. A.; Smithers, M. J.; Whittamore, P. R. O.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1608.
107. De Clerk, F.; Beetens, J.; Van de Water, A.; Vercommen, E. and Janssen, P. A. J., *Thrombosis and Haemostasis* **1989**, *61*, 43.
108. Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. In *Advances in Prostaglandins & Thromboxane Research*, Vol. I; Samuelsson, B.; Paoletti, R., Eds.; Raven, New York 1976; p 19.
109. Kato, K.; Ohkawa, S.; Terao, S.; Terashita, Z. I.; Nishikawa, K.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 287-292.
- 110 - Albuquerque, M. G.; Rodrigues, C. R.; Alencastro, R. B.; Barreiro, E. J.; *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biol. Symp.* **1995**, *22*, 181.
111. Reis, A. L. A.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1997; Reis, A. L. A.; Barreiro, E.J.; Silva, N. M.; *Resumos 20ª Reunião Anual da SBQ*, QO-021 (1997).
112. Ormelli, C. B.; Reis, A. L. A.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; *Resumos da XII Reunião Anual da FESBE*, 05.040 (1997).
113. Patscheke, H.; Stegmeier, K.; *Thromb. Res.* **1984**, *33*, 277-188]
114. Smith III, E.F.; Lefer, A.M.; *Cardiovasc. Drug Rev.* **1988**, *6*, 20-25
115. Schor, K.; Verheggen, R.; *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1986**, *8*, 607-613.
116. Yanagisawa, A.; Smith, J. A.; Brezinski, M. E.; Lefer, A. M.; *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *133*, 89-96.
117. Lefer, A. M.; *Drug Future* **1988**, *13*, 999-1003.
118. Prous, J. R. In *The Year's Drug News*, J. R. Prous Science, Barcelona 1994; p 200.
119. Barreiro, E. J.; Silva, J. M. F.; Fraga, C. A. M.; *Quím. Nova* **1996**, *19*, 641.
120. Lima, L. M.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1996.
121. Rodrigues, C. R.; Barreiro, E. J.; Romeiro, N. C.; Albuquerque, M. G.; de Sant'Anna, C. M. R.; Alencastro, R. B.; da Motta Neto, J. D.; *Molecular Engineering* **1997**, *7*, 473.
122. Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Resumos da 18ª Reunião Anual da SBQ*, QO-016 (1995).
123. Ormelli, C. B.; Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; *Resumos XII Reunião Anual da FESBE*, 05.039 (1997).
124. Swingle, K. F.; Moore, G. G. I.; Grant, T. J.; *Ach. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1976**, *221*, 132.
125. Rabasseda, X.; *Drugs of Today* **1996**, *32 (Suppl. D)*, 1.
126. Klein, T.; Nüsing, R. M.; Pfeischifter, J.; Ullrich, V.; *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 1605.
127. Li, J. J.; Norton, M. B.; Reinhard, E. J.; Anderson, G. D.; Gregory, S. A.; Isakson, P. C.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Zhang, Y.; Zweifel, B. S.; Reitz, D. B.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1846.
128. Lages, A. S.; Romeiro, N. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1998**, *31*, 000.
129. Reitz, D. B.; Seibert, K.; *Ann. Rept. Med. Chem.* **1995**, *30*, 179.
130. Romeiro, N. C.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1997.
131. Romeiro, N. C.; Alencastro, R. B.; Barreiro, E. J.; *Resumos da 21ª Reunião Anual da SBQ*, SA-013 (1998).
132. Lages, A. S.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1996.
133. Lages, A. S.; Silva, K. C. M.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 183.
134. Bhatia, P. A.; Brooks, C. D. W.; Basha, A.; Ratajczyk, J. D.; Gunn, B. P.; Bousks, J. B.; Lanni, C.; Young, P. R.; Bell, R. L.; Carter, G. W.; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3938.
135. Todeschini, A. R.; Miranda, A. L. P.; Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; Barreiro, E. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189.
136. Matheus, M. E.; Oliveira, L. P.; Freitas, A. C. C.; Carvalho, A. M. A. S. P.; Barreiro, E. J.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1991**, *24*, 1219.
137. Dias, L. R. S.; Alvim, M. J. F.; Freitas, A. C. C.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; *Pharm. Acta Helvetiae* **1994**, *69*, 163.
138. Gaston, M. J.; Dias, L. R. S.; Freitas, A. C. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; *Pharm. Acta Helvetiae* **1996**, *71*, 213.
139. Ribeiro, I. G.; Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 225.
140. Ribeiro, I. G.; Santos, M. R. L.; Lima, P. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Boll. Chim. Farmaceutico* **1997**, *136*, 64.
141. Lima, P. C.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1998.
142. Santos, M. R. L.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro 1995.

143. Miranda, A. L. P.; Santos, M. R. L.; Lima, P. C.; Barreiro, E. J.; Braz-Filho, R.; Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; *Resumos da X Reunião Anual da FESBE*, 320 (19.5) (1995).
144. Santos, M. R. L.; Barreiro, E. J.; Braz-Filho, R.; *Resumos da 18ª Reunião Anual da SBQ*, QO-074 (1995).
145. Santos, M. R. L.; Barreiro, E. J.; Braz-Filho, R.; Miranda, A. L. P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 471.
146. Murgel Filho, W.; Todeschini, A. R.; Rodrigues, C. R.; Alvim, M. J.; Freitas, A. C. C.; Alencastro, R. B.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; *Resumos da 18ª Reunião Anual da SBQ*, SA-017 (1995).
147. Ifas, D.; *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro 1997.
148. Szileigye, G.; Kaszheimer, E.; Matyus, P.; Kosary, J.; Czarc, K.; Czen, G.; Huszti, Z.; Tardos, L.; Kcsa, E.; Jaszlits, L.; *Eur. J. Med. Chem.* **1984**, *19*, 111.
149. Santos, M. R. L.; de Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; Barreiro, E. J.; *Mag. Res. Chem.* **1998**, *36*, 000.
150. Peçanha, E. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Il Farmaco* **1998**, *57*, 327.