

Síntese de derivados pirazolil benzenossulfonamídicos análogos do Celecoxib.

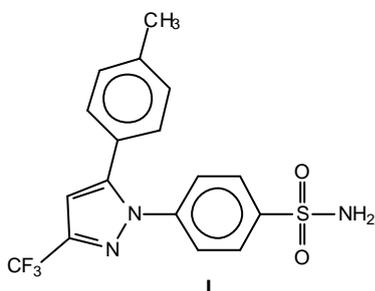
Alice Maria Rolim Bernardino (PQ)¹, Cesar Dantas de Oliveira (PQ)¹, Julio Cesar Borges (PG)¹, Marcele Lima Monte Gonçalves (IC)¹ e. Thatiane Feliciano Charles (IC)¹.

⁽¹⁾ Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro de São João Batista, s/nº - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. gqocdol@vm.uff.br

Palavras Chave: Pirazóis, sulfonamidas, antiinflamatórios.

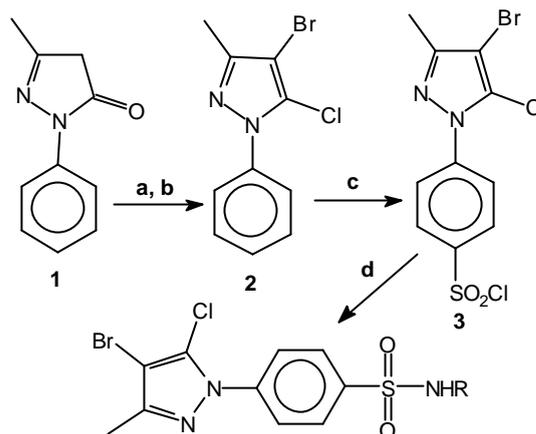
Introdução

O processo inflamatório é uma resposta do organismo a uma agressão aos seus tecidos e as Prostaglandinas (PG) são as substâncias responsáveis pelos sinais clínicos observados, tais como: dor, febre, edema e sensibilidade local¹. O bloqueio seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) inibe a biossíntese de PGs, conseqüentemente reduz os sintomas de doenças inflamatórias. A presença dos grupos sulfonamida e pirazol no Celecoxib² I é fundamental para o seu efeito terapêutico e assim foram sintetizados cinco derivados pirazolil sulfonamídicos (4a-e) com átomos de halogênio no anel pirazólico e substituintes no grupo sulfonamida.



Resultados e Discussão

O derivado 5-cloropirazol foi obtido com rendimento de 80%, após destilação, pela reação da pirazolona (1) com POCl₃ sob refluxo. Em seguida, este derivado foi submetido à reação de bromação, com bromo em tetracloreto de carbono, onde ocorreu apenas a substituição da posição quatro do pirazol, produzindo 4-bromo-5-cloro-1-fenil-3-metil-1H-pirazolo³ (2), com rendimento de 90%. Após o bloqueio da posição quatro do anel pirazólico efetuou-se a reação de clorossulfonação com ácido clorossulfônico a temperatura de 100 °C para a formação do derivado 3, substituído apenas na posição para do anel benzênico. Este foi submetido, sem prévia purificação, a reação com compostos nitrogenados em THF, trietilamina e temperatura de 60 °C, levando a formação dos derivados pirazolil sulfonamídicos 4a-e, com rendimento de 70-78%.



a) POCl₃, refluxo (80%), b) Br₂/CCl₄ (90%), c) HClSO₃, 100 °C, d) RNH₂, THF, Et₃N (70 a 78%).

Figura 01. Síntese dos derivados 4a-e.

O rendimento e os pontos de fusão destes derivados estão representados na Tabela 01

Tabela 01. Rendimento e Ponto de fusão dos derivados sulfonamídicos 4a-e

Derivado	R	P.F.	Rend. (%)
4a	H	158-60	78
4b	C ₆ H ₅	142-4	74
4c	p-C ₆ H ₄ CH ₃	178-9	70
4d	p-C ₆ H ₄ Cl	169-70	70
4e	p-C ₆ H ₄ Br	215-17	73

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas cinco sulfonamidas inéditas e a rota sintética adotada mostrou-se eficaz, visto que os produtos foram obtidos com rendimento global de 50 a 55% a partir da pirazolona 1.

Agradecimentos

CAPES, PROAC/UFF, PÓS-ORGÂNICA/UFF

¹Tally, J. J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 109.

²Hashimoto, H., Imamura, K., Haruta, J. and Wakitani, K. J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1511.

³Butler, D. E.; Wise, L. D.; DeWald, H. A. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 11.