

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos**  
**Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção**



**Dissertação de mestrado**

**Influência de modificações estruturais no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina em camundongos**

**Vanessa Macedo Esteves da Rocha**

**Pelotas, 2023**

**Vanessa Macedo Esteves da Rocha**

**Influência de modificações estruturais no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina em camundongos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Bioquímica e Bioprospecção.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ethel Antunes Wilhelm

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiane Luchese

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

R672i Rocha, Vanessa Macedo Esteves da

Influência de modificações estruturais no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina em camundongos / Vanessa Macedo Esteves da Rocha ; Ethel Antunes Wilhelm, orientadora ; Cristiane Luchese, coorientadora. — Pelotas, 2023.

100 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Nocicepção. 2. Inflamação. 3. Selênio. 4. Quinolina. 5. Modificações químicas. I. Wilhelm, Ethel Antunes, orient. II. Luchese, Cristiane, coorient. III. Título.

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Vanessa Macedo Esteves da Rocha

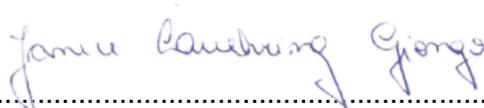
**Influência de modificações estruturais no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina em camundongos**

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de mestre em Bioquímica e Bioprospecção, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 23/05/2023

Banca examinadora:

.....  
Profa. Dra. Ethel Antunes Wilhelm (Orientadora), Doutora em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria



.....  
Profa. Dra. Janice Luehring Giongo, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul



.....  
Prof. Dr. Marcel Henrique Marcondes Sari, Doutor em Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria

*Dedico esta dissertação a Deus, aos meus pais, ao meu marido e filho e a todos que me ajudaram e torceram por mim. ♡*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me abençoar e me dar força e coragem para vencer cada obstáculo durante essa jornada, que com certeza fez toda a diferença.

Agradeço a Universidade Federal de Pelotas e ao Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção pela possibilidade de realizar o mestrado. Também agradeço ao grupo de pesquisa parceiro, o LASOL, pela síntese dos compostos para a realização deste trabalho. Ao Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas por disponibilizar os animais para que fosse executado este trabalho. Ao órgão de fomento CAPES pelos recursos financeiros cedidos.

A minha orientadora Ethel A. Wilhelm, pela oportunidade, paciência, incentivo, por todos ensinamentos científicos adquiridos e pelo exemplo de determinação e pesquisadora exemplar. Agradeço por ter feito toda a diferença para que eu pudesse executar este trabalho e chegar até aqui. Agradeço também a minha coorientadora Cristiane Luchese, por ter participado dessa trajetória também.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa LaFarBio, por todo companheirismo, apoio e colaboração para que eu pudesse realizar este trabalho, com certeza fizeram toda a diferença. Em especial a Ketlyn, Carolina e Briana, que desde o início estiveram comigo me auxiliando em tudo, o meu muito obrigado.

A todos os meus professores do Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção, pelos ensinamentos.

Agradeço imensamente aos meus pais, Claudia e João Carlos, por todo carinho e apoio de sempre, e por nunca medirem esforços para que eu pudesse chegar até aqui. Palavras jamais serão suficientes para agradecer vocês por tudo, amo vocês.

Ao meu marido Michel, por sempre ter acreditado no meu potencial e me dado toda força, amor e apoio necessário desde a época da graduação, que sei que não foi fácil, mas nunca deixou de acreditar em mim. Também ao meu filho Arthur, que mesmo sem entender muito sempre me deu muito incentivo, com muitas palavras de amor, alegria, abraços e beijos. Amo vocês meus amores.

A minha amiga querida Kelen, pela amizade e companheirismo desde a época da graduação. Agradeço a Deus por ter te colocado na minha vida, por todo seu carinho, apoio, inúmeras orações, e por nunca ter largado a minha mão.

## RESUMO

DA ROCHA, Vanessa Macedo Esteves. **Influência de modificações estruturais no efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina em camundongos**. 2023. 100f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Bioprospecção) - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Muitos estudos têm demonstrado que pequenas alterações estruturais são responsáveis por grandes modificações nas atividades farmacológicas de moléculas. Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo das propriedades farmacológicas do 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), que exerce ação antinociceptiva e anti-inflamatória em diferentes modelos experimentais em camundongos. Diante disso, neste estudo investigamos a relação estrutura-atividade de 4-PSQ e seus análogos 7-cloro-4-[(4-fluorofenil)selanil] quinolina (**a**), 7-cloro-4-[[3-trifluorometil]fenil]selanil}quinolina (**b**), 4-[(3,5-Bis(trifluorometil)fenil) selanil-7-cloroquinolina (**c**), 7-cloro-4-[(2,4,6-trimetil) selanil] quinolina (**d**), ácido 7-cloroquinolina-4-selênico (**e**) em modelos de inflamação aguda, nocicepção química, térmica e mecânica em camundongos. Adicionalmente, as estruturas químicas do 4-PSQ e seus análogos **a** (-F), **b** (-CF<sub>3</sub>), **c** (-Bis-CF<sub>3</sub>), **d** (-CH<sub>3</sub>), **e** (-OOH) foram submetidas a um processo *in silico* com o objetivo de analisar suas propriedades farmacocinéticas e bioatividades. Os resultados deste estudo demonstraram que todos os compostos exerceram efeitos antinociceptivos em modelos de nocicepção química e térmica, exceto para o composto **d** (-CH<sub>3</sub>) e o composto **e** (-OOH) que não apresentaram efeitos antinociceptivos no teste da placa quente, um ensaio de nocicepção térmica, indicando ausência de efeitos centrais. Além disso, tratamentos com todos os compostos não causaram alterações locomotoras em camundongos. Os dados *in silico* em relação as propriedades farmacocinéticas dos compostos revelaram que apenas o composto **c** (Bis-CF<sub>3</sub>) apresentou baixa absorção gastrointestinal, e que ambos os compostos **c** (Bis-CF<sub>3</sub>) e **e** (-OOH) não possuem capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica, indicando que o composto **e** não produz efeito antinociceptivo central, conforme confirmado pelo teste da placa quente. No entanto, os resultados sobre a bioatividade dos compostos, quanto ao potencial de cada molécula interagir em processos biológicos específicos, foram semelhantes. De forma geral, nossos dados indicam que a inserção de substituintes pode alterar a eficiência do 4-PSQ como antinociceptivo e anti-inflamatório. Os dados também mostraram que a inserção dos substituintes -Bis-CF<sub>3</sub>, -F e -CH<sub>3</sub> no esqueleto do 4-PSQ não alterou a duração da ação antinociceptiva em um modelo de dor inflamatória aguda induzida por adjuvante completo de Freund (CFA). Portanto, mais estudos são necessários para ampliar nosso conhecimento sobre essas relações estrutura-atividade.

**Palavras chaves:** nocicepção; inflamação; selênio; quinolina; modificações químicas.

## ABSTRACT

DA ROCHA, Vanessa Macedo Esteves. **Influence of structural modifications on the antinociceptive and anti-inflammatory effects of 7-chloro-4-(phenylselenanyl) quinoline in mice.** 2023 100f. Dissertation (Master in Biochemistry and Bioprospecting) - Graduate Program in Biochemistry and Bioprospecting, Center for Chemical, Pharmaceutical and Food Sciences, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2023.

Many studies have demonstrated that small structural changes are responsible for large modifications in the pharmacological activities of molecules. Our research group has been dedicated to the study of the pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselenanyl)quinoline (4-PSQ), which exerts antinociceptive and anti-inflammatory actions in different experimental models in mice. Therefore, in this study, we investigated the structure-activity relationship of 4-PSQ and its analogues 7-chloro-4-[(4-fluorophenyl)selenanyl]quinoline (**a**), 7-chloro-4-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]selenanyl]quinoline (**b**), 4-[(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)selenanyl]-7-chloroquinoline (**c**), 7-chloro-4-[(2,4,6-trimethyl)selenanyl]quinoline (**d**), and 7-chloroquinoline-4-selenic acid (**e**) in models of acute inflammation, chemical, thermal, and mechanical nociception in mice. Additionally, the chemical structures of 4-PSQ and its analogues **a** (-F), **b** (-CF<sub>3</sub>), **c** (-Bis-CF<sub>3</sub>), **d** (-CH<sub>3</sub>) and **e** (-OOH) were subjected to an *in silico* process in order to analyze their pharmacokinetic properties and bioactivities. The results of this study demonstrated that all compounds exerted antinociceptive effects in chemical and thermal nociception models, except compound **d** (-CH<sub>3</sub>) and compound **e** (-OOH) which did not show antinociceptive effects in the hot plate test, a thermal assay nociceptive, indicating no central effect. Furthermore, treatments with all compounds did not cause locomotor changes in mice. The *in silico* data regarding the pharmacokinetic properties of the compounds revealed that only compound **c** (Bis-CF<sub>3</sub>) showed low gastrointestinal absorption, and that both compounds **c** (Bis-CF<sub>3</sub>) and **e** (-OOH) do not have the ability to penetrate the barrier blood brain activity, indicating that compound **e** does not produce a central antinociceptive effect, as confirmed by the hot plate test. However, the results on the bioactivity of the compounds, regarding the potential of each molecule to interact in specific biological processes, were similar. In general, our data indicate that the insertion of substituents can alter the efficiency of 4-PSQ as an antinociceptive and anti-inflammatory agent. The data also showed that the insertion of -Bis-CF<sub>3</sub>, -F and -CH<sub>3</sub> substituents in the 4-PSQ skeleton did not alter the duration of antinociceptive action in a model of acute inflammatory pain induced by complete Freund's adjuvant (CFA). Therefore, more studies are needed to expand our knowledge about these structure-activity relationships.

**Keywords:** nociception; inflammation; selenium; quinoline; chemical modifications.