

Planejamento e síntese de novos derivados Imidazolipirazóis como protótipos anticoagulantes

Percilene F. Vegi (PG)^{1*}, Gustavo de Souza P. Pinto (IC)¹, Júlio Cesar Borges (PG)¹, André L. Lourenço (PG)², Max S. Saito (PG)², Maurício S. dos Santos (PQ)³, Alice M. R. Bernardino (PQ)¹, Plínio C. Sathler (PQ)⁴ e Helena Carla Castro (PQ)².

¹Universidade Federal Fluminense- Programa de Pós-Graduação em Química- Depto. De Química- Outeiro São João Batista, s/n- Valonguinho, 24020-150, Niterói/ RJ.

² Universidade Federal Fluminense -Programa de Pós-graduação em Patologia- HUAP- Av. Mg. de Paraná, 303-Centro, 24033-215, Niterói/RJ.

³ Universidade Federal de Itajubá-Instituto de Física e Química- Av. BPS, 1303- Pinheirinho, 37500-903, Itajubá/MG.

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro-Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas- Av. Brigadeiro Trompowsky, Cidade Universitária, 21941-170, Rio de Janeiro/RJ.

percilenevegi@gmail.com

Palavras Chave : Doenças Cardiovasculares, Imidazolipirazóis, Fator Xa.

Introdução

De acordo com a OMS as doenças cardiovasculares se apresentam como a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo.¹ É relevante o planejamento de novos anticoagulantes no controle e tratamento destas doenças. Neste trabalho foram sintetizados derivados Imidazolipirazóis que apresentam o grupo farmacofórico amidínico encontrado no fármaco Dabigatrana e o anel pirazol no fármaco Apixaban (fig. 1), visando uma melhora no perfil anticoagulante. Estas substâncias foram capazes de exibir uma boa atividade anticoagulante, apresentando um baixo perfil toxicológico.

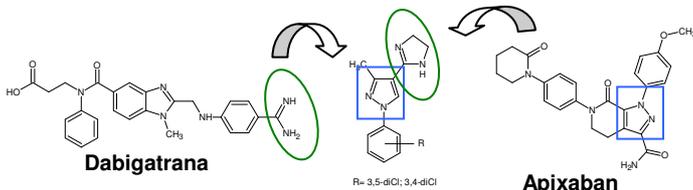


Figura 1: Planejamento das moléculas propostas.

Resultados e Discussão

Os derivados inéditos (**2a-b**) foram sintetizados a partir dos substratos (**1a-b**) reagindo com dissulfeto de carbono e etilenodiamina (**i**)² (fig. 2). Todas as estruturas foram confirmadas por técnicas espectrométricas (IV-FT, ¹H e ¹³C-RMN).

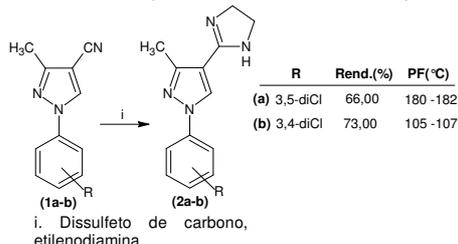


Fig. 2: Rota sintética para preparação dos derivados inéditos 1-aryl-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)- 3-metil-1H-pirazóis (**2a-b**).

Realizaram-se ensaios de coagulação em plasma humano, e ensaios de hemocompatibilidade frente a hemácias saudáveis.

Os resultados revelaram que (**2a-b**) são capazes de dobrar o tempo de coagulação de plasma humano em concentração micromolar e não apresentaram perfil hemolítico significante (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação do índice de seletividade dos derivados (**2a-b**).

Derivados	PT x50	CC50	SI
2a	221 µM	1994,5 µM	14,3
2b	165 µM	2316,1 µM	12,0

Pelo Gráfico 1, observou-se que os derivados (**2a-b**) possivelmente inibem seletivamente o Fator Xa. Utilizou-se salina (0,05mM) e Argatroban (10µM) como controle.

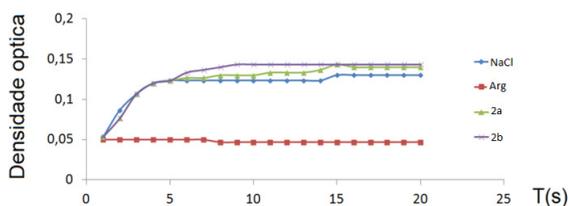


Gráfico 1. Ensaio de Fibrinocoagulação para os derivados (**2a-b**).

Conclusões

Observou-se que (**2a-b**) apresentam um perfil anticoagulante promissor aliado a um baixo perfil toxicológico frente à eritrócitos saudáveis, além de possivelmente inibirem seletivamente o Fator Xa.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ, PIBIC-PROPPi-UFF

¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). In: Cardiovascular diseases. Fact sheet No. 317, September 2011. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em Janeiro de 2014.

² Faria, J.V.; Santos, M.S.; Bernardino, A.M.R.; Vegi, P.F.; Borges, J.C., *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 5750.