

Desenvolvimento de Candidatos a Fármacos Antitrombóticos

Lídia M Lima¹(PQ), Jean L. dos Santos¹(IC), Flávia S. Frattani² (PG), Carlos A. M. Fraga¹(PQ), Russolina B. Zingali²(PQ), Eliezer J. Barreiro¹(PQ)

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa Postal 68024, RJ 21944-970, Brasil

²Laboratório de Hemostase e Venenos (LabHemoVen), Instituto de Bioquímica Médica, UFRJ

Palavras Chave: antitrombótico, trombina, plaquetas, N-acilidrazonas, arilsulfonatos.

Introdução

As doenças tromboembólicas representam uma das principais causas de morte em países ocidentais e seu tratamento baseia-se no uso de fármacos antitrombóticos classificados em: antiplaquetários (e.g. ácido acetil salicílico), anticoagulantes (e.g. heparina, ximelagatran) e trombolíticos (e.g. estreptocinase, urocinase).

Neste trabalho descrevemos o desenho, síntese e a determinação do perfil antitrombótico de uma nova série de derivados arilsulfonatos-acilidrazônicos, planejados por modificações na estrutura de protótipos inibidores de trombina e N-acilidrazonas antiplaquetárias, aplicando-se estratégias de hibridação molecular e bioisosterismo.

Resultados e Discussão

Os novos derivados arilsulfonatos N-acilidrazônicos (NAH) (LASSBio-480, 693, 694, 743, 744, 750, 751, 752, 770, 774) foram sintetizados em rendimento global satisfatório, utilizando o safrol (*Piper hispidinervum*) como matéria-prima sintética. Estudos de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio permitiram identificar a presença de um único sinal relativo ao grupo imina (N=CH), confirmando a diastereosseletividade no processo de construção da ligação C-N. Após caracterização estrutural inequívoca, estes derivados foram ensaiados quanto sua capacidade de inibir a agregação plaquetária induzida por trombina, ácido araquidônico (AA) e colágeno, na concentração de screening de 150 µM (Tabela 1). Os resultados ilustrados na tabela 1 permitem agrupar os derivados arilsulfonatos-acilidrazônicos em três famílias distintas: 1) derivados que inibem seletivamente a agregação induzida por trombina (e.g. LASSBio-693); 2) derivados que inibem de forma seletiva a agregação mediada pela formação de tromboxana (TXA₂, e.g. LASSBio-480); 3) derivados não seletivos capazes de inibir o fenômeno da agregação plaquetária induzida tanto por trombina quanto mediada por TXA₂ (e.g. LASSBio-770). O comportamento antiplaquetário da série frente aos diferentes agonistas fisiológicos do processo de agregação plaquetária está diretamente relacionado à natureza química da subunidade P1 terminal e das

características conformacionais destes derivados. Os compostos LASSBio-693, 694, 743 e 752 foram estudados quanto sua capacidade em inibir *in vitro* a trombina, mostrando-se inativos e desprovidos de atividade anticoagulante. A capacidade destes compostos em antagonizar os receptores de trombina plaquetários, isto é PAR-1 e PAR-4, foi investigada. Todos os compostos ensaiados mostraram-se ativos, com destaque para LASSBio-693 que inibiu os receptores PAR-1 e PAR-4 com concentrações inibitórias (IC₅₀) de 184 e 103 µM, respectivamente. O perfil antitrombótico *in vivo* de LASSBio-693 em modelo de tromboembolia pulmonar foi avaliado, observando-se o aumento significativo da sobrevivência dos animais tratados com LASSBio-693 (via oral, dose= 100 µmol/Kg) quando comparado ao grupo de animais sem tratamento.

Tabela 1. Percentagem de inibição da agregação plaquetária induzida por trombina, AA e colágeno

Compostos (150 µM)	Trombina % inibição	AA % inibição	colágeno % inibição
indometacina	40	97	96
LASSBio-693	95	0	0
LASSBio-694	72,5	82	25
LASSBio-743	80	0	0
LASSBio-744	0	97	42
LASSBio-750	0	80	11,5
LASSBio-751	0	80	37,5
LASSBio-752	100	80	25
LASSBio-480	1,3	100	100
LASSBio-770	81	100	100
LASSBio-774	2	100	100

Conclusões

Três novas famílias de derivados antiplaquetários foi identificada. LASSBio-693 revelou-se um promissor candidato a fármaco antitrombótico ativo por via oral.

Agradecimentos

IM-INOFAR (CNPq), PRONEX, FAPERJ.

¹ Barreiro, E. J.; Lima, L. M.; FRAGA, C. A. M.; Zingali, R. B.; Frattani, F. S. Uso do composto LASSBio 693 e congêneres, e composições farmacêuticas contendo os mesmos, no tratamento de doenças cardiovasculares e tromboembólicas, 2004 [INPI#0403105-9].