

Síntese de Novos Potenciais AINE's e Determinação desta Atividade Pelo Método do Bolsão Inflamatório

Leila C. dos Santos¹ (PQ) *, Flavia De Toni Uchoa¹ (PG), Iane V. Bezerra¹ (IC), Teresinha G. da Silva¹ (PQ), Laudelina R. de Magalhães¹ (PG), Maria C. A. de Lima¹ (PQ), Jacques Barbe² (PQ), Suely L. Galdino¹ (PQ), Ivan da Rocha Pitta¹ (PQ) e-mail: leilacabral@yahoo.com.br

¹Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos – Departamento de Antibióticos - Universidade Federal de Pernambuco - ²UFR de Pharmacie de Marseille 13385 - Marseille Cedex 5 - France

Palavras Chave: síntese, derivados imidazolidínicos, atividade antiinflamatória.

Introdução

A inflamação representa uma condição de morbidade que acompanha todos os processos infecciosos que acometem o homem, inclusive o câncer e as doenças crônicas, como a artrite. No entanto, a clínica médica não dispõe atualmente de medicamentos adequados para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo aquelas condições crônicas. Neste contexto, torna-se imperioso a busca de novas alternativas terapêuticas para o combate à inflamação. Por outro lado, as imidazolidinonas são compostos amplamente relatados na literatura por apresentarem propriedades farmacológicas as mais variadas¹. Assim, apresentamos neste trabalho a síntese de dois novos compostos candidatos a fármacos antiinflamatórios, o **NNS-3** e o **NNS-4**, e um teste preliminar para avaliação de suas potencialidades antiinflamatórias. Estes foram obtidos a partir da 2-tioxi-imidazolidin-4-ona por uma adição nucleofílica do tipo Michael, seguido por uma *N*-alquilação com haletos, e por fim, uma *S*-alquilação². Após purificação dos cristais obtidos através de lavagens sucessivas com solventes apropriados, realizamos a caracterização estrutural através dos métodos espectroscópicos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H RMN), de infra-vermelho (IV) e de massas (MS). A atividade antiinflamatória foi determinada através do modelo do bolsão inflamatório³, utilizando-se como padrão o fármaco comercial Etoricoxib (ARCOXIA®). Formou-se um bolsão na região dorsal dos animais por injeções subcutâneas de ar nos dias 0 e 3. Uma solução de carragenina (10 mg/mL) foi injetada na bolsa de ar para induzir a inflamação após mais três dias. O grupo controle recebeu apenas salina e os compostos teste e padrão foram administrados oralmente 1 hora após a carragenina. Após mais 4 horas os animais foram sacrificados e o exudato retirado, realizando-se a contagem dos neutrófilos polimorfosnucleares (PMNL) em uma câmara de Neubauer. O número total dos PMNL foi analisado estatisticamente por análise de variância (ANOVA) e ensaio de Dunnet.

Resultados e Discussão

As características gerais dos compostos obtidos estão relacionadas na **Tabela 1**:

Tabela 1. Características gerais dos compostos

Composto	P.F. (°C)	Rdt. (%)	Rf *
NNS-3	109 - 110	40	0,48
NNS-4	120 - 122	66	0,63

* Sistema de eluição: n-Hexano/Acetato de Etila (8/2)

Os compostos **NNS-3** e **NNS-4** demonstraram atividade antiinflamatória segundo o método utilizado, na dose de 3mg/kg (**Tabela 2**).

Tabela 2. Atividade antiinflamatória (% inibição)

Composto	Contagem células / μ L	% Inibição
NNS-3 (3mg/kg)	$1,56 \times 10^3$	16,1
NNS-4 (3mg/kg)	$1,07 \times 10^3$	42,5
Etoricoxib (20mg/kg)	$1,49 \times 10^3$	20,0
Controle	$1,86 \times 10^3$	

N =6, veículo= solução salina + Tween 80 a 2%, resultados significativos quando comparados ao controle, ANOVA/ IC 95%.

Conclusões

A metodologia de síntese mostrou-se eficiente, com rendimentos satisfatórios para nossos objetivos. Os resultados da atividade antiinflamatória são estimulantes já que para o composto **NNS-4** (em uma dose menor) o percentual de inibição da inflamação foi superior ao padrão. Assim, concluímos que estes compostos são potenciais fármacos antiinflamatórios, impulsionando a obtenção de novos derivados dessa série.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a CAPES/COFECUB pelo suporte à pesquisa.

¹ Singh, S.P.; Parmar, S.S.; Raman, K.; Stenberg, V.I. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175-203.

² El-Barbary, A.A.; Khodair, A.I.; Pedersen, E.B.; Nielsen, C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 73-74.

³ Klemm, P.; Harris, H. J.; Perreti, M. *Eur. J. Phamacol.* **1995**, *281*, 69-74.