

## Novos Protótipos Quinoxalínicos Antiinflamatórios: Estudo de Docking, Síntese e Avaliação Farmacológica.

Eduardo F. Mazzeu<sup>1</sup> (IC); Nelilma C. Romeiro<sup>1</sup> (PQ); Ana Luisa Palhares de Miranda<sup>1</sup> (PQ); Antonio Monge<sup>2</sup> (PQ); Eliezer J. Barreiro<sup>1</sup> (PQ); Lídia M Lima<sup>1\*</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Laboratório 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

<sup>2</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), University of Navarra, c/Irunlarrea s/n, 31080 Pamplona, Spain

Palavras Chave: Antiinflamatório, quinoxalina, Docking, N-acilidrazonas, ciclooxigenases.

### Introdução

Os sistemas de anéis 1,4-dióxido-quinoxalínico e quinoxalina estão presentes na estrutura de diversos protótipos com atividades antineoplásica, antimicrobiana e antiinflamatória. Recentemente Singh e colaboradores (*Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 1881) descrevem a obtenção de derivados quinoxalínicos como inibidores seletivos de COX-2. Com base neste trabalho e considerando a relação bioisostérica clássica entre os núcleos imidazolopiridina e quinoxalina, descrevemos neste resumo o planejamento baseado em estratégias de hibridação molecular e bioisosterismo (Figura 1), estudo de docking, síntese e avaliação farmacológica *in vivo* e *in vitro* de uma nova série de derivados *N*-acilidrazônicos quinoxalínicos.

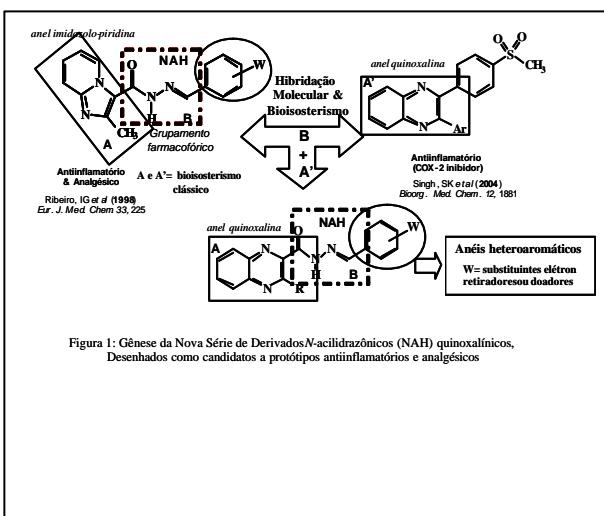


Figura 1: Gênese da Nova Série de Derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) quinoxalínicos. Desenhados como candidatos a protótipos antiinflamatórios e analgésicos.

### Resultados e Discussão

A série quinoxalínica planejada foi inicialmente estudada por atracamento molecular (*docking*), utilizando o programa FlexE, visando determinar a energia de interação dos compostos da série pelas enzimas ciclooxigenase-1 e 2 (COX-1 e COX-2), e compará-la com a energia encontrada para os protótipos descritos por Singh e colaboradores

(2004), assim como, para fármacos inibidores da COX-2 (e.g. nimesulida) e da COX-1 (e.g. indometacina). Os resultados obtidos indicam que as moléculas planejadas são capazes de interagir com resíduos de aminoácidos chaves da COX-2 com energias mais favoráveis do que na COX-1. Assegurado o perfil de interação com o alvo molecular, os novos derivados *N*-acilidrazônicos (NAH)-quinoxalínicos (LASSBio-1008 a 1025) foram sintetizados e ensaiados no modelo de edema de pata induzido por carragenina em ratos, pré-tratados via oral com as substâncias testes na dose de triagem de 100 µMol/Kg. Os resultados obtidos demonstraram que todos os compostos ensaiados foram ativos, com destaque para LASSBio-1013, LASSBio-1016 e LASSBio-1018, que apresentaram um perfil antiinflamatório superior ao fármaco de referência (i.e. nimesulida). A série estudada também mostrou atividade antinociceptiva periférica, quando ensaiada no modelo de contorções abdominais induzida por ácido acético, em camundongo na dose de 100 µMol/Kg, destacando-se LASSBio-1013. Afim de aferir de forma indireta uma seletividade pela COX-2, ensaios de agregação plaquetária, *in vitro*, induzida por ácido araquidônico, em plasma rico em plaquetas citratada de coelhos, foram realizados utilizando os compostos testes na concentração de 100 µM. Os resultados demonstraram que os derivados mais antiinflamatórios no modelo de edema não apresentaram atividade antiplaquetária, com exceção de LASSBio-1013 que inibiu cerca de 25%. Estes resultados sugerem uma maior seletividade da série estudada pela COX-2 quando comparada a COX-1, dado corroborado pelos estudos de *docking*.

### Conclusões

Novos protótipos antiinflamatórios foram identificados, com atividade superior ao nimesulida, na dose de screening utilizada. Estudos *in vitro* de seletividade sobre as isoformas COX-1 e COX-2 estão em andamento.

### Agradecimentos

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

FAPERJ, IM-INO FAR (CNPq), CIFA, CAPES