

Novos Derivados Imidazo[1,2-a]piridínicos Candidatos a Protótipos de Fármacos Analgésicos e Antiinflamatórios Simbióticos

Renata B. Lacerda^{*1} (PG), Leandro Louback¹ (PG), Cleverton K. Lima¹ (IC), Nelilma C. Romeiro¹ (PQ), Ana L. P. Miranda¹ (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ), Carlos A. M. Fraga¹ (PQ)

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio - Departamento de Fármacos - Centro de Ciências da Saúde – CCS - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ *renlacerda@yahoo.com.br

Palavras Chave: fármacos simbióticos, analgésicos, antiinflamatórios, MAPK p38.

Introdução

As citocinas pró-inflamatórias, e.g. TNF- α , IL-1 β e IL-6, são peças chave nas doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide, doença de Crohn, psoríase e asma. Muitas indústrias farmacêuticas têm investido no desenvolvimento de moléculas capazes de modular a produção dessas citocinas como uma nova estratégia terapêutica no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. A via da MAPK p38 está entre os alvos mais promissores envolvidos na modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo o alvo molecular de protótipos inibidores da produção de TNF- α e IL-1 β , como os compostos SB-203580 e SB-202190.

Resultados e Discussão

Novos derivados 3-arylaminimidazo[1,2-a]piridínicos, planejados pela hibridação molecular entre inibidores de MAPK p38 e inibidores seletivos de PGHS-2, foram obtidos através de reação de acoplamento multicomponente entre 2-aminopiridina, aldeídos aromáticos e isonitrilas (MCR) em rendimentos que variaram de 30 a 70% (Figura 1).

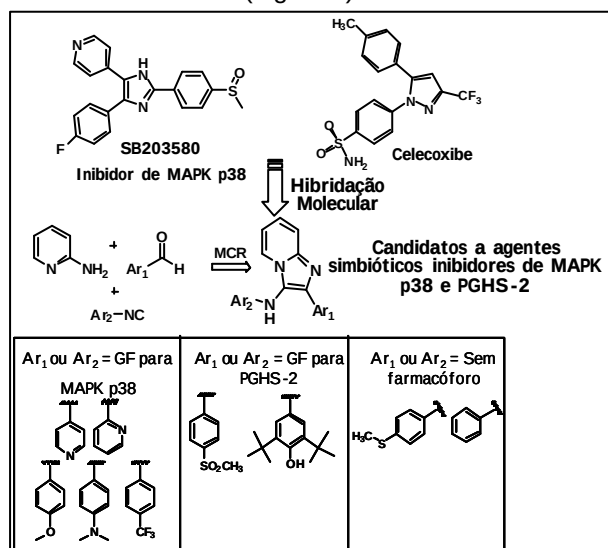


Figura 1. Planejamento Estrutural.

Os novos derivados mostraram importante perfil analgésico e antiinflamatório por via oral na dose de

100 μ mol/Kg nos modelos de contorções abdominais induzidas por ácido acético e edema de pata de rato induzido por carragenina.

Os derivados foram avaliados no modelo de hiperalgesia térmica induzida por capsaicina¹, modelo que envolve a participação da enzima MAPK p38, e que pode ser revertido por inibidores de p38, como o protótipo SB-203580. A maioria dos derivados 3-arylaminimidazo[1,2-a]piridínicos testados foram ativos neste modelo, com destaque para LASSBio-987, LASSBio-1002 e LASSBio-1135 que se mostraram capazes de reverter a hiperalgesia de forma semelhante ao protótipo SB-203580 na dose de 100 μ mol/Kg (Figura 2).

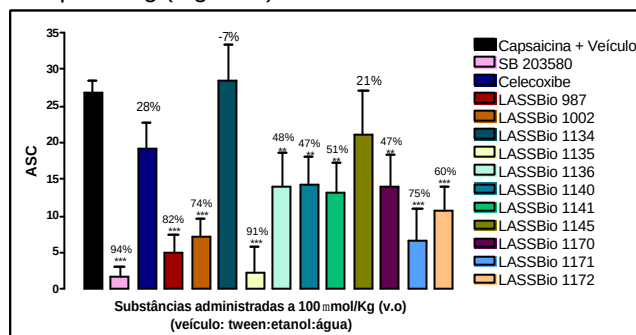


Figura 2. Hiperalgesia Térmica Induzida por Capsaicina. Percentual de inibição relativo à área sob a curva (ASC) nos tempos 2-10 min. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 (Teste t de Student)

Conclusões

Foram identificados novos protótipos de fármacos analgésicos e antiinflamatórios, ativos por via oral em modelos *in vivo*². Podemos destacar, o derivado LASSBio-1135 como um protótipo de fármaco simbiótico ou dual, com propriedades analgésicas e antiinflamatórias e possível atuação na via da p38. O derivado LASSBio-1145 mostrou perfil analgésico e antiinflamatório semelhante ao inibidor seletivo do PGHS-2, celecoxibe.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, FUJB, IM-INOVAR e PRONEX

¹Mizushima, T. *et al. Pain.* 2005, 113, 51.

²Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Freitas, C. K.; Louback, L.; Lacerda, R. B. Derivados Imidazo[1,2-a]piridínicos e

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

composições farmacêuticas, Patente brasileira, Protocolo
nº000022070663042, 20/09/2007(Depósito).