

## Novas *N*-acilidrazonas Pirazínicas Antiinflamatórias e Analgésicas, Desenhadas por Otimização do Protótipo LASSBio-1018.

Cristina Villarinho Augusto<sup>1</sup> (IC), Yolanda Karla Cupertino da Silva<sup>2</sup> (PG), Magna Suzana Alexandre Moreira<sup>2</sup> (PQ), Maria Letícia de Castro Barbosa<sup>1</sup> (PG), Eliezer J. Barreiro<sup>1</sup> (PQ), Lídia Moreira Lima<sup>1</sup> (PQ)\*

\*[lidia@pharma.ufrj.br](mailto:lidia@pharma.ufrj.br).

<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>Laboratório de Farmacologia e Imunidade - LaFI, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Palavras Chave: LASSBio-1018, *N*-acilidrazona, antiinflamatórios, analgésicos, artrite

### Introdução

A artrite reumatóide (AR) é a mais comum das doenças reumáticas inflamatórias. Trata-se de uma enfermidade crônica e incapacitante, de etiologia desconhecida e de caráter auto-imune. Afeta em torno de 1 % da população mundial, representando sério problema de saúde pública – com graves conseqüências clínicas, psíquicas, social e econômica.<sup>1</sup>

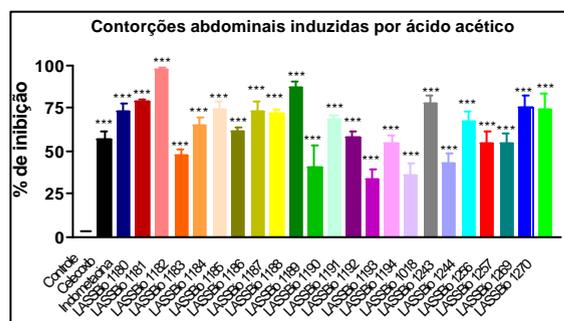
O tratamento envolve dois objetivos básicos: alívio da dor – que quase sempre constitui o sintoma inicial e a queixa constante e principal do paciente – e interrupção ou retardamento do processo responsável pela lesão tecidual, oriunda da evolução do quadro inflamatório.<sup>1</sup>

Em continuidade a linha de pesquisa que o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) vem desenvolvendo na busca por novos candidatos a fármacos antiinflamatórios e analgésicos, são descritos neste resumo o planejamento, síntese e avaliação farmacológica do perfil antiinflamatório e antinociceptivo, *in vivo*, de uma série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) pirazínicos, desenhados como candidatos a protótipos de fármacos anti-artrite, planejados por otimizações estruturais no protótipo LASSBio-1018, previamente identificado em nosso laboratório.<sup>2</sup>

### Resultados e Discussão

A nova série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) pirazínicos foi planejada aplicando-se a estratégia de simplificação molecular sobre o protótipo LASSBio-1018. Posteriormente, foi sintetizada explorando reações de interconversão de grupamentos funcionais e condensação, ácido catalisada, com aldeídos funcionalizados. Os vinte novos derivados NAH, sintetizados em bons rendimentos, foram caracterizados utilizando ressonância magnética nuclear (RMN) de Hidrogênio (<sup>1</sup>H) e Carbono (<sup>13</sup>C) e infravermelho (IV).

A avaliação do perfil antiinflamatório e analgésico da série foi realizada através dos ensaios de edema de orelha induzida por capsaicina e contorções abdominais induzidas por ácido acético, respectivamente. Todos os vinte compostos ensaiados (via oral, dose = 100 µMol/Kg) apresentaram atividade antinociceptiva periférica significativa, destacando-se LASSBio-1180 e LASSBio-1181 com atividade comparável aos protótipos LASSBio-1018, celecoxibe e indometacina (Figura 1).



**Figura 1.** Efeito da série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) pirazínicos administrados por via oral na dose de 100 µmol/kg em ensaio de nocicepção induzido por ácido acético (AcOH). Os dados representam a média e o erro padrão da média (\*\*\*) P<0,0001 no teste de ANOVA One Way seguido do teste de Dunnet test) .

### Conclusões

Foi identificada uma nova série de derivados NAH bioativos, desenhada por otimização do protótipo LASSBio-1018. Nesta série, destaca-se o composto LASSBio-1181, que apresentou atividade antiinflamatória e analgésica superior aos protótipos celecoxibe, indometacina e LASSBio-1018.

### Agradecimentos

IM-INOFAR (CNPq, Processo: 420015/05-1); FAPERJ

<sup>1</sup> Majithia, V.; Geraci, S.A. *The American Journal of Medicine* **2007**, *120*, 936.

<sup>2</sup> Lima, L.M. *et al.* Resumos da 30ª RA-SBQ (Seção MD), 2007.