

# Síntese e Avaliação das Propriedades Antiagregante Plaquetárias de Novos Compostos *N*-Acilidrazônicos Bioativos

Ana Paula C. Rodrigues<sup>\*1,2</sup> (PG), Luciana M. M. Costa<sup>1</sup> (PG), Ana Luisa P. Miranda<sup>1</sup> (PQ), Carlos A. M. Fraga<sup>1,2</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1,2</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio – Faculdade de Farmácia – UFRJ

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica – Instituto de Química – UFRJ \*anarodrigues@ufrj.br

Palavras Chave: *N*-acilidrazonas, otimização estrutural, agregação plaquetária.

## Introdução

As *N*-acilidrazonas (NAH) são bastante conhecidas por apresentarem atividade biológica em diferentes alvos farmacológicos.<sup>1,2</sup> Podendo-se classificar esta subunidade estrutural como *estrutura privilegiada*, uma vez que possuem uma subunidade estrutural mínima, capaz de fornecer pontos ligantes para mais de um biorreceptor.<sup>3</sup>

Trabalhos prévios do nosso grupo de pesquisa demonstraram uma importante atividade antiagregante plaquetária de alguns derivados hidrazônicos e *N*-acilidrazônicos, e.g. LASSBio-129 (**1**).<sup>4</sup> Estes resultados nos incentivaram a sintetizar uma nova série de compostos *N*-acilidrazônicos heterocíclicos planejados como análogos estruturais do protótipo (**1**) (Figura 1), os quais foram avaliados farmacologicamente utilizando ensaios de agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico (AA) (200µM), colágeno (5µg/mL) e ADP (5µM).

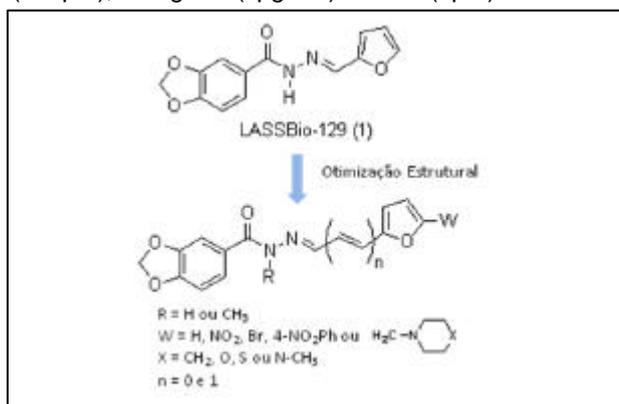


Figura 1. Planejamento Estrutural.

## Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na obtenção dos compostos explorou inicialmente a oxidação do piperonal ao éster piperonílico. Em seqüência, o éster foi submetido a reação de hidrazinólise e a hidrazida correspondente foi condensada com os respectivos aldeídos aromáticos, fornecendo as *N*-acilidrazonas, com rendimentos entre 50 e 95%.

Os resultados da avaliação farmacológica demonstraram que, a troca do átomo de hidrogênio amídico por um grupo metila e a inserção de

substituintes lipofílicos, eg. Br, levou ao incremento do perfil como antiagregante plaquetário em relação ao protótipo original (**1**), permitindo identificar seis compostos como candidatos mais promissores (LASSBio-1003, LASSBio-1215, LASSBio-1220, LASSBio-1222, LASSBio-1223 e LASSBio-1276), por inibirem significativamente a agregação plaquetária induzida por AA (93 – 100%) e colágeno (49 – 76%), sem, contudo, inibirem a induzida por ADP, indicando uma possível atuação destes compostos ao nível da modulação de metabólitos da cascata do ácido araquidônico (Figura 2).

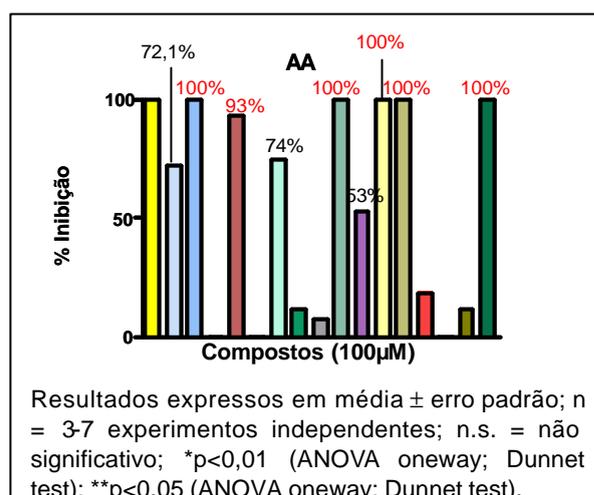


Figura 2 Efeito dos compostos *N*-acilidrazônicos na agregação plaquetária induzida por AA (200µM) em PRP citratado de coelho.

## Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir que a estratégia adotada para a otimização estrutural do composto-protótipo LASSBio-129 (**1**) logrou sucesso, visto que conseguimos obter uma série de protótipos com melhor perfil antiagregante plaquetário.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, IM-INOFAR (#420.015/05-1) e PRONEX

<sup>1</sup> Rollas, S.; Küçükgüzel, S.G. *Molecules*, **2007**, 12, 1910.

<sup>2</sup> Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 167.

<sup>3</sup> Duarte, C.M.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1108.

<sup>4</sup> Ormelli, C. B. Dissertação de mestrado, **1999**, Rio de Janeiro.