

Otimização do protótipo LASSBio-468: Planejamento, síntese e caracterização do perfil anti-inflamatório

Maria Letícia de C. Barbosa^{1,5} (PG)*, Yolanda Karla C. da Silva² (PG), Taiane N. de Souza³ (IC), Moises Clemente Marinho Cavalcante³ (PQ), Patrícia M. Rodrigues e Silva Martins⁴ (PQ), Marco A. Martins⁴ (PQ), Magna Suzana Alexandre Moreira² (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,5} (PQ), Lídia M. Lima^{1,5} (PQ).

¹Laboratório 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

²Laboratório de Farmacologia e Imunidade - LaFI, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

³Laboratório de Imunofarmacologia Celular, Instituto de Bioquímica Médica (UFRJ)

⁴Laboratório de Inflamação, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

⁵Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

*mlet_barbosa@hotmail.com

Palavras Chave: LASSBio-468, talidomida, TNF- α , anti-inflamatório, imunomodulador.

Introdução

LASSBio-468, previamente descoberto no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), consiste em novo protótipo anti-inflamatório e imunomodulador, planejado por hibridação molecular da talidomida, anti-TNF- α , e da sildenafila, inibidor de fosfodiesterase (PDE).^{1,2}

Este composto desencadeou efeito anti-inflamatório pronunciado em modelo de inflamação pulmonar aguda induzida por inalação de LPS, apresentando ED₅₀ igual a 2,5 mg/Kg, e revelou propriedades imunomoduladoras acentuadas em ensaios farmacológicos diretamente relacionados à produção da citocina pró-inflamatória TNF- α , além de inibir a isoforma PDE-4 *in vitro*, com IC₅₀ da ordem de 80 μ M.^{1,2}

Neste resumo são descritos o planejamento, a síntese e a caracterização das propriedades anti-inflamatórias de uma nova série congênere de derivados imídicos *N*-fenil sulfonamídicos, análogos a LASSBio-468, planejada por aplicação de estratégias de modificação molecular clássicas da Química Medicinal, visando a otimização do perfil farmacoterapêutico deste protótipo.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética desenvolvida para a obtenção dos derivados imídicos *N*-fenil sulfonamídicos baseou-se em reações clássicas de interconversão de grupos funcionais (IGF). A rota sintética convergente desenvolvida neste trabalho permitiu a obtenção de um intermediário-chave amínico comum à síntese de todos os derivados imídicos *N*-fenil-sulfonamídicos, o qual, através de uma única etapa de acoplamento aos anidridos funcionalizados, originou os compostos planejados em rendimentos satisfatórios. Foram sintetizados 18 análogos do protótipo LASSBio-468, sendo 16 estruturalmente originais.

A caracterização estrutural dos derivados imídicos obtidos foi realizada empregando-se espectroscopia de infravermelho (IV), análise elementar (CHN),

RMN ¹H (200 MHz; DMSO-*d*₆) e RMN ¹³C (50 MHz; DMSO-*d*₆).

Os derivados imídicos *N*-fenil-sulfonamídicos foram avaliados em modelo de modulação da produção de TNF- α *in vitro*, em células mononucleares do sangue periférico humanas e em macrófagos peritonais murinos estimulados com LPS. No ensaio de modulação da produção de TNF- α em células humanas, todos os análogos de LASSBio-468 testados foram ativos em uma concentração de 100 μ M, com exceção do produto LASSBio-577. Neste ensaio, destacaram-se os derivados LASSBio-1440, LASSBio-1442, LASSBio-1443, LASSBio-1444, os quais apresentaram 100% de inibição da produção de TNF- α .

Por outro lado, no ensaio de modulação da produção de TNF- α em macrófagos murinos, na mesma concentração, destacaram-se os derivados LASSBio-1439 e LASSBio-1454, com percentual de inibição de 41% e 49%, respectivamente, apresentando atividade mais pronunciada do que aquela observada para os controles talidomida e LASSBio-468. Deste modo, estes derivados foram selecionados para caracterização do perfil anti-inflamatório *in vivo*, em modelo murino de peritonite e inflamação pulmonar aguda induzida por LPS.

Conclusões

Foi descoberta uma nova série de imidas *N*-fenil-sulfonamidas anti-TNF- α , planejadas por modificação estrutural do protótipo anti-inflamatório e imunomodulador LASSBio-468. A caracterização do perfil anti-inflamatório *in vivo* dos novos análogos permitirá concluir sobre a eficácia do processo de otimização empregado.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, IM-INOVAR.

¹ LIMA, L. M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067.

² Alexandre-Moreira, M.S. *et al.*, *Int. Immunopharmacol.* **2005**, *5*, 485.