

A Descoberta de LASSBio-897: um Potente Agente Vasodilatador Útil no Tratamento da Hipertensão Arterial.

Arthur E. Kümmerle^{1,2} (PG); Helen J. V. Beiral³ (PG); Sharlene L. Pereira³ (PG); Carlos A. de Simone⁴ (PQ); Mariano A. Pereira⁴ (PQ); Roberto T. Sudo³ (PQ); Gisele Zapata-Sudo³ (PQ); Carlos A. M. Fraga^{1,2} (PQ); Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ). *akummerle@hotmail.com

1- Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, CCS, UFRJ.

2- Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ.

3- Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, ICB, UFRJ.

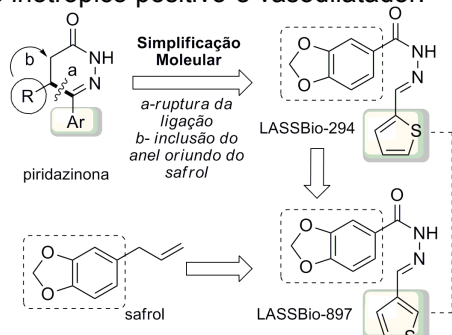
4- Departamento de Química, UFAL.

Palavras Chave: *N*-acilidrazonas, Vasodilatadores, Anti-hipertensivo.

Introdução

A hipertensão arterial afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo e seu principal tratamento envolve o relaxamento da musculatura lisa vascular. Diversos agentes farmacológicos foram sintetizados visando à redução da pressão arterial, mas nenhum dentre estes apresenta uma ação específica livre de efeitos colaterais.¹

Recentemente, diversas *N*-acilidrazonas (NAH) bioativas foram sintetizadas a partir do safrol, produto natural obtido do óleo de sassafras, e.g. LASSBio-294, derivado planejado por simplificação molecular de compostos piridazinônicos cardioativos (Esquema 1) e descrito como potente agente inotrópico positivo e vasodilatador.²



Esquema 1. Planejamento estrutural de LASSBio-897

Diversos análogos de LASSBio-294 foram planejados a partir de trocas isostéricas na subunidade hetero-arila ligada a função imina do grupamento NAH, incluindo àquela que resultou na gênese do análogo 3-tienilidênico, LASSBio-897.

Resultados e Discussão

O composto LASSBio-897 foi sintetizado em bom rendimento global (ca. 52%) a partir do produto natural safrol.³ Estudos de RMN ¹H demonstraram a formação diastereoseletiva do isômero *E* que foi confirmado por estudos de difração de raios-X.

Os resultados obtidos na vasodilatação de anéis de aorta isolados de cobaio mostraram que LASSBio-897 foi capaz de promover um potente relaxamento vascular com *Cl*₅₀ de 0.35 μM (ca. 200 vezes mais potente com relação ao LASSBio-294 74 μM).

Estudos do mecanismo de ação demonstraram que a vasodilatação promovida por LASSBio-897 é totalmente dependente do endotélio vascular e está relacionada diretamente ao aumento dos níveis de NO e GMPc. O pré-tratamento dos anéis de aorta com L-NAME e atropina (antagonista muscarínico) reverteu a vasodilatação e inibiu a produção do NO e GMPc no tecido vascular, indicando que possivelmente LASSBio-897 é um agonista muscarínico seletivo uma vez que, até a concentração 300 μM, não apresentou alterações significativas nos músculos cardíaco e pulmonar.

A administração *in vivo* do LASSBio-897 em ratos hipertensos durante um período de 14 dias, a uma única dose diária de 1mg/Kg via oral, demonstrou que este composto foi capaz de reduzir a pressão arterial a níveis normais a partir do 7º dia.

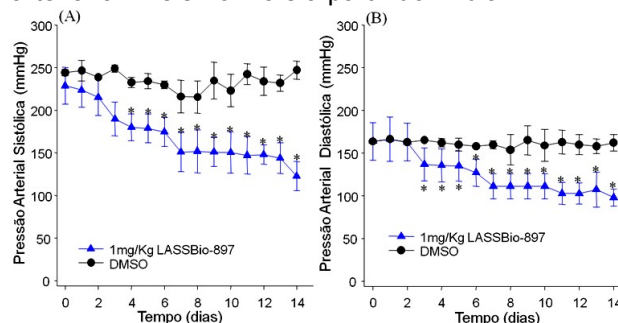


Figura 1. Efeito de LASSBio-897 sobre as PS (A) e PD (B), na dose de 1 mg/kg por via oral durante 14 dias.

Conclusões

A otimização de LASSBio-294 originou LASSBio-897, um protótipo com promissora atividade anti hipertensiva em modelos *in vivo* apresentando seletividade pela musculatura lisa vascular possivelmente por atuar como agonista de receptores muscarínicos M₃.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ (E-26/100.329/2008), PRONEX, IM-INOVAR (420.015/2005-1).

Stokes, G. *JAMA*. 2003, 289, 2560.

² Barreiro, E.J. *Quim. Nova*. 2002, 25, 1172.

³ Lima, P.C., et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 187.