

# Novos Derivados *N*-acilidrazônicos Aza-heterocíclicos Planejados como Inibidores de MAPK p38

Renata Barbosa Lacerda<sup>1,2</sup> (PG)\*, Cleverton Kleiton F. Lima<sup>1,3</sup> (PG), Leandro L. da Silva<sup>1,3</sup> (PG), Bruna Lima R. dos Santos<sup>1,3</sup> (PG), Ana Luísa P. Miranda<sup>1,3</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1,2,3</sup> (PQ), Carlos A. M. Fraga<sup>1,2,3</sup> (PQ) [renlacerda@lassbio.icb.ufrj.br](mailto:renlacerda@lassbio.icb.ufrj.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio)

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Química (PGQu-IQ-UFRJ)

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal (ICB-UFRJ)

Palavras Chave: *N*-acilidrazona, TNF- $\alpha$ , MAPK p38.

## Introdução

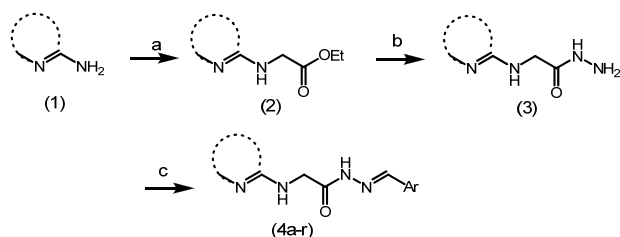
A produção de citocinas pró-inflamatórias, e.g. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, desempenha importante papel na gênese de doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide, doença de Crohn, psoríase e asma. Entre os alvos moleculares mais promissores envolvidos na modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias podemos destacar a via das MAP quinases, particularmente a via da MAP quinase p38.

Este trabalho tem como objetivo a síntese de uma nova coleção de derivados *N*-acilidrazônicos aza-heterocíclicos planejadas como inibidores de MAPK p38, capazes de modular a produção de citocinas pró-inflamatórias.

Os novos derivados foram planejados como análogos do composto BIRB-796<sup>1</sup>, um inibidor seletivo de MAPK p38.

## Resultados e Discussão

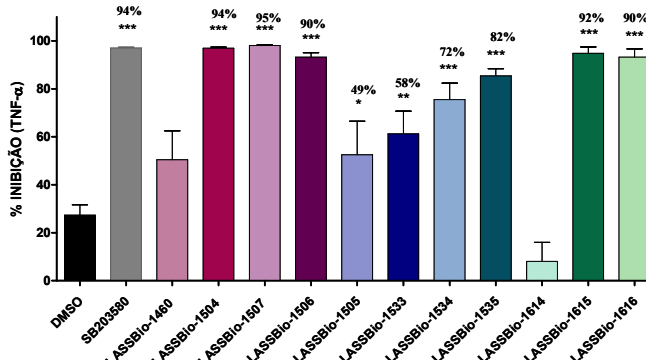
Foram sintetizados dezessete novos derivados *N*-acilidrazônicos aza-heterocíclicos(5a-r) explorando a metodologia descrita na Figura 1.



Reagentes e condições: a- Bromoacetato de etila, Et<sub>3</sub>N, tolueno, refluxo, 4h, 60%; b- Hidrazina hidratada, etanol, refluxo, 2h, 80%; c- Ar-CHO, etanol, HClcat, t.a., 60-90%.

Figura 1. Síntese dos novos derivados *N*-acilidrazônicos.

Os novos derivados *N*-acilidrazônicos foram submetidos à triagem farmacológica (na concentração de 10  $\mu$ M) no modelo de inibição da produção de TNF- $\alpha$  por cultura de macrófagos peritoneais de camundongo estimulados por LPS (Gráfico 1).



Gráficos 1 e 2. Efeito dos compostos *N*-acilidrazônicos (10  $\mu$ M) na produção de TNF- $\alpha$  em cultura de macrófagos peritoneais estimulados com LPS (100 ng/mL), n=3, \*p<0,05, \*\*p,0,01, \*\*\*p<0,001.

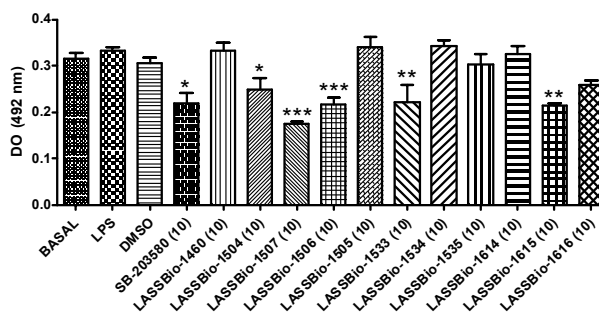


Gráfico 2. Efeito dos compostos *N*-acilidrazônicos (10  $\mu$ M) na viabilidade celular (Teste do MTT), n=3, \*p<0,05, \*\*p,0,01, \*\*\*p<0,001.

## Conclusões

Os novos derivados *N*-acilidrazônicos inibiram a produção de TNF- $\alpha$  na concentração de 10  $\mu$ M, assim como o inibidor de MAPK p38, SB-203580. Destacam-se LASSBio-1504 e LASSBio-1616, os quais inibiram em aproximadamente 100% sem alteração significativa da viabilidade celular.

## Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, FUJB, INCT e INOFAR

<sup>1</sup> Regan, J. D.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Hickey, E.; Klaus, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2994.