

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE UMA NOVA SÉRIE DE ANÁLOGOS SIMPLIFICADOS DE LASSBio-294.

(PG) Tiago Fernandes da Silva^{1, 2*}, (PG) Walfrido Bispo Júnior³, (PQ) Magna Suzana Alexandre Moreira³, (PQ) Lídia M. Lima^{1, 2}, (PQ) Eliezer J. Barreiro^{1, 2}. tiagosilfer@yahoo.com.br

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas-Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ).

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

³Laboratório de Farmacologia e Imunologia- Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde-Universidade Federal de Alagoas(UFAL)

Palavras Chave: *N*-acilidrazônas, antiinflamatório, antinociceptivo e simplificação molecular.

Introdução

A reação inflamatória é um mecanismo de defesa do organismo frente a injúrias. Envolve mecanismos celulares e vasculares que tem como objetivo estabelecer uma resposta protetora imediata, caracterizada por um processo de inflamação aguda. Após a injúria tecidual ocorre a liberação de mediadores químicos que são capazes de estimular terminações nervosas livres no local promovendo o processo de inflamação local e hiperalgesia (Williams, 1999).

Exemplos de doenças inflamatórias crônicas incluem a artrite, aterosclerose, asma e silicose (Barreiro, 2002).

Mediadores como AMPc, cujo catabolismo é governado pelas fosfodiesterases (PDE's), e citocinas pró-inflamatórias como: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 1 e 10 (IL-1, IL-10); representam alvos farmacológicos adequados para o tratamento de quadros inflamatórios (Barreiro, 2002).

Em continuidade a uma linha de pesquisa que visa o desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos para o tratamento de distúrbios inflamatórios de natureza crônico-degenerativas, o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) vem ao longo das últimas décadas descobrindo novos protótipos antiinflamatórios a partir do desenho de novos análogos do LASSBio-294, explorando o grupamento *N*-acilidrazona (NAH), como principal farmacóforo para a atividade pretendida.

Neste contexto, são descritos neste resumo o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de uma série de novos análogos simplificados do protótipo LASSBio-294.

Resultados e Discussão

Os novos análogos foram planejados a partir da estratégia de simplificação molecular sobre a estrutura do protótipo LASSBio-294.

Foram obtidos através de rota sintética linear, explorando etapas de interconversão de grupos funcionais, baseadas em reações de hidrazinólise e

condensação, ácido catalisada, com aldeídos previamente selecionados.

Os análogos simplificados foram sintetizados em elevados rendimentos globais e caracterizados através de espectroscopia de infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono. A determinação da pureza foi realizada por análise elementar de C, H e N.

Após as etapas de caracterização e purificação, os novos análogos simplificados foram ensaiados em modelos murinos de nocicepção e inflamação.

No modelo de nocicepção periférica, LASSBio-1517 destacou-se como o mais ativo inibindo 97% das contorções induzidas por ácido acético, quando testada por via oral na dose de 100 μ mol/kg.

No modelo de peritonite induzida por carragenina todos os análogos testados (100 μ mol/kg, p.o.) mostraram-se ativos, destacando-se como mais promissor o LASSBio-1514, com perfil de atividade antiinflamatória superior ao padrão indometacina.

Conclusões

Neste trabalho, descrevemos a descoberta de 8 compostos *N*-acilidrazônicos originais com ótima atividade antinociceptiva e expressiva atividade antiinflamatória. A simplificação molecular usada no planejamento da série resultou na otimização das propriedades antiinflamatória e analgésica de LASSBio-294.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao INCT-INOVAR e CNPq

¹Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M.; Miranda, A.L.P.; Rodrigues, C.R. A. Química Medicinal de *N*-Acilidrazonas: Novos Compostos-protótipos de Fármacos Analgésicos, Antiinflamatórios e Anti-trombóticos *Quim. Nova*, 25, 129-148, 2002.

² Williams M. *et al* – J. Med. Chem. 42, 1481, 1999.