

Síntese e avaliação farmacológica de novas *N*-fenil-sulfonamidas moduladoras da resposta inflamatória pulmonar

Maria Letícia de Castro Barbosa^{1,2*} (PG), Thiago José F. Ramos³ (PG), Ana Carolina S. de Arantes³ (PG), Leandro Louback da Silva¹ (PG), Ana Luisa Palhares de Miranda¹ (PQ), Marco Aurélio Martins³ (PQ), Patrícia Machado Rodrigues e Silva³ (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ), Lídia Moreira Lima^{1,2} (PQ)

¹LASSBio - Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Universidade Federal do Rio de Janeiro

²Programa de Pós-graduação em Química - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

³Laboratório de Inflamação - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz

*mletbarbosa@lassbio.icb.ufrj.br

Palavras Chave: antiinflamatório, TNF- α , *N*-fenil-sulfonamida, inflamação pulmonar

Introdução

A inflamação pulmonar aguda está presente na pneumonia, na lesão pulmonar aguda e na síndrome do desconforto respiratório agudo, enquanto a inflamação crônica das vias aéreas caracteriza enfermidades como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica.¹

As estratégias terapêuticas úteis na modulação da resposta imune pulmonar geralmente exploram a regulação da sinalização celular e a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias. Neste contexto, pesquisadores do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio[®]) descreveram o protótipo ftalimídico LASSBio-468, o qual possui efeito anti-inflamatório e imunomodulador em modelo murino de inflamação pulmonar aguda e em diversos ensaios farmacológicos diretamente relacionados à produção da citocina TNF- α .^{2,3}

Neste resumo, descrevemos a síntese e avaliação farmacológica de novas *N*-fenil-sulfonamidas moduladoras da resposta inflamatória pulmonar, planejadas a partir do protótipo LASSBio-468.

Resultados e Discussão

A primeira etapa da síntese dos novos análogos ftalimídicos *N*-fenil sulfonamídicos planejados consistiu na acetilação da anilina, seguida da reação de substituição eletrofílica aromática regioseletiva na acetanilida, utilizando-se o ácido clorossulfônico como eletrófilo. O cloreto de sulfonila formado foi submetido à reação de substituição nucleofílica com a tiomorfolina. O intermediário-chave amínico foi, então, obtido em 57% de rendimento global, através da desproteção do grupo amino por hidrólise alcalina da amida. Em seguida, os derivados ftalimídicos propostos foram sintetizados em rendimentos (60-98%) e tempos reacionais (1-4 horas) apropriados, empregando-se a fusão do intermediário-chave amínico com os anidridos funcionalizados, na ausência de solventes.

Os novos análogos foram avaliados quanto à inibição da citocina TNF- α *in vitro* em macrófagos peritonias murinos estimulados com LPS, destacando-se o derivado tetrafluoro-ftalimídico LASSBio-1439, com 41% de inibição a 100 μ M.

Sabendo-se que o núcleo ftalimídico é passível de hidrólise, a estabilidade química de LASSBio-468 e LASSBio-1439 foi avaliada em tampão fosfato mimetizando o pH plasmático (7,4), verificando-se a ausência de hidrólise significativa após 1 hora de incubação. Posteriormente, a estabilidade enzimática foi avaliada em plasma de ratos, observando-se metabolização expressiva após 1 hora de ensaio (98% e 97%, respectivamente), originando os produtos de hidrólise enzimática LASSBio-596 e LASSBio-1454, respectivamente.

Os metabólitos carboxi-amídicos identificados foram, então, sintetizados através da hidrólise alcalina parcial das ftalimidas originais e avaliados no modelo de inibição *in vitro* da produção de TNF- α , destacando-se o derivado tetrafluorado LASSBio-1454, com atividade inibitória de 50% a 100 μ M.

Adicionalmente, os derivados ftalimídicos e seus metabólitos foram avaliados *in vivo* em modelo murino de inflamação pulmonar. A administração oral de LASSBio-468 (100mg/kg) e LASSBio-1439 (50mg/kg) inibiu a hiperreatividade das vias aéreas e o infiltrado neutrofílico tecidual (68,1% e 32,2%, respectivamente). Os metabólitos carboxi-amídicos foram destituídos de atividade por via oral. No entanto, o tratamento intraperitoneal com LASSBio-596 e LASSBio-1454 na dose de 100mg/kg inibiu alterações de função pulmonar e reduziu o infiltrado neutrofílico (43,3% e 58,8%, respectivamente).

Conclusões

Os análogos ftalimídicos LASSBio-468 e LASSBio-1439 são expressivamente metabolizados nas carboxi-amidas correspondentes em plasma murino. A avaliação do perfil anti-inflamatório *in vivo* destes compostos por via oral indica que o efeito protetor observado está, ao menos em parte, associado à atividade anti-inflamatória dos metabólitos LASSBio-596 e LASSBio-1454, os quais foram inativos por via oral, apresentando, no entanto, eficácia significativa por via intraperitoneal.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, INCT-INOFAR

¹Moldoveanu, B. *et al.* *J. Inflamm. Res.* **2009**, 2, 1.

²Lima, L. M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3067.

³Alexandre-Moreira, M.S. *et al.*, *Int. Immunopharmacol.* **2005**, 5, 485.