

Mudanças conformacionais induzidas pelo grupo metila: a descoberta de novas *N*-metil-*N*-acilidrazonas como potentes inibidoras da PDE4.

Arthur E. Kümmerle^{1,2}(PQ) Suzana V. S. Cardozo³(PG), Alexandra B. Lopes⁴(PQ), Nelilma Romeiro¹(PQ), Claire Lugnier⁴(PQ), Martine Schmitt⁴(PQ), Marco A. Martins³(PQ), Carlos A. M. Fraga¹(PQ), Jean-Jacques Bourguignon⁴(PQ), Eliezer J. Barreiro¹(PQ). e-mail: akummerle@ufrj.br

1 LASSBio, Faculdade de Farmácia, CCS, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

2 Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

3 Lab. Inflamação, Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

4 Lab. Innovation Thérapeutique, Université de Strasbourg, CNRS, Faculté de Pharmacie, Illkirch, França.

Palavras Chave: *N*-metil-*N*-acilidrazonas, PDE4 e metila.

Introdução

Os efeitos estereoeletrônicos do grupo metila são amplamente utilizados na Química Medicinal no desenvolvimento de novos fármacos. Recentemente nosso grupo descreveu a influência destes efeitos sobre as atividades farmacológicas de *N*-acilidrazonas,¹ o que nos levou ao desenvolvimento das séries **1A** e **1B** (Figura 1), planejadas como inibidoras da PDE4 a partir de conhecidos inibidores desta enzima, como a zardaverina. O envolvimento da PDE4 em processos patológicos associados a processos inflamatórios e alérgicos sugere um grande potencial para intervenções farmacológicas pelo uso de inibidores desta enzima em doenças como a asma, rinite alérgica, artrite reumatóide e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).²

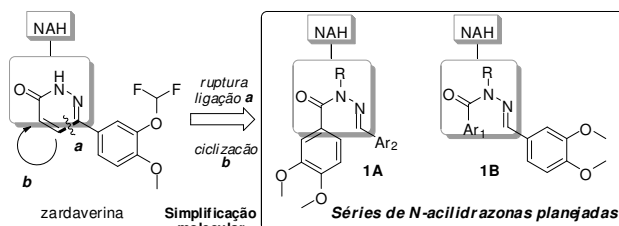


Figura 1: Planejamento das séries **1A** e **1B**.

Resultados e Discussão

A avaliação farmacológica *in vitro* das séries sintetizadas levou a descoberta de seis compostos com grande potência frente à inibição da PDE4 (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação farmacológica *in vitro* dos compostos *N*-metil-*N*-acilidrazônicos.

Compostos	PDE4 Cl_{50} (nM)	%inib TNF- α (10 μ M)
LASSBio-1359	120	100
LASSBio-1366	300	96
LASSBio-1373	110	95
LASSBio-1379	150	62
LASSBio-1386	105	100
LASSBio-1393	50	56

Estes resultados nos mostraram a necessidade da presença do anel 3,4-dimetoxifenila (farmacóforo para a inibição desta enzima) ligado a função imina, mas principalmente a necessidade da *N*-metilação das *N*-acilidrazonas. Estes compostos também

foram capazes de inibir a produção da citocina pro-inflamatória TNF- α , mostrando novamente a dependência da *N*-metilação para esta atividade.

Estudos de ancoramento molecular das *N*-metil-*N*-acilidrazonas sobre a PDE4 indicaram a importância do grupo metila para a atividade inibitória devido às mudanças conformacionais induzidas por este grupo, permitindo uma melhor interação da carbonila com os metais do sítio catalítico, requisito essencial à atividade inibitória (Figura 2).³

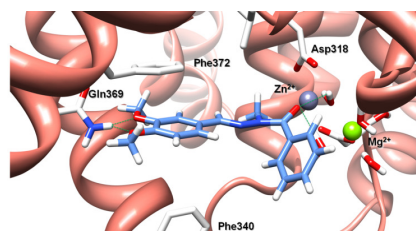


Figura 2. Interação de LASSBio-1359 com a PDE4.

A administração oral em dose única (100 μ mol/Kg) dos seis compostos em camundongos demonstrou a capacidade destes em reverter um quadro de hiperreatividade pulmonar induzida por metacolina e LPS (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação farmacológica *in vivo* dos compostos *N*-metil-*N*-acilidrazônicos.

Compostos	Resistência %inib.	Elastância %inib.	TNF- α %inib.
LASSBio-1359	58	51	46
LASSBio-1366	92	79	74
LASSBio-1373	56	64	80
LASSBio-1379	33	72	54
LASSBio-1386	61	62	51
LASSBio-1393	36	61	35

Conclusões

Este trabalho levou a descoberta da importância do grupo metila na construção de uma nova série *N*-acilidrazonas com potentes atividades inibitórias da PDE4 *in vitro* e *in vivo*.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES-COFECUB e FAPERJ.

¹ Kümmerle, A. E.; *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4004.

² Kodimuthali, A.; *et al.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5471.

³ Card, G. L.; *et al.* *Structure* **2004**, *12*, 2233.