

Novos Heterociclos Derivados de *N*-Glicinil-Hidrazonas Planejados como Inibidores de MAPK P38

Renata B. Lacerda^{1,2}(PG)*, Leandro L. da Silva^{1,3}(PG), Cleverton K. F. de Lima^{1,3}(PG), Ana Luisa P. de Miranda^{1,3}(PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2}(PQ), Carlos A. M. Fraga^{1,2}(PQ). *renlacerda@lassbio.icb.ufrj

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio-UFRJ)

²Programa de Pós-Graduação em Química (IQ-UFRJ)

³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal (ICB-UFRJ)

Palavras Chave: *N*-glicinil-hidrazonas, anti-TNF- α , anti-hipernociceptivos

Introdução

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina que orchestra uma série de eventos relacionados ao disparo e manutenção da resposta inflamatória, sua produção é peça chave em doenças como artrite reumatóide (AR), doença de Crohn e psoríase. Uma estratégia para o bloqueio da biossíntese de múltiplas citocinas é a inibição da via de sinalização da MAPK p38. Esta proteína quinase está entre os alvos mais promissores envolvidos na modulação da biossíntese de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α .¹ Com o objetivo de desenvolvermos novos compostos candidatos a protótipos de fármacos anti-inflamatórios e analgésicos, este trabalho descreve o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de uma nova coleção de heterociclos derivados de *N*-glicinil-hidrazonas planejados como análogos do inibidor de MAPK p38, o BIRB-796 (1).²

Resultados e Discussão

Os novos derivados *N*-glicinil-hidrazônicos (Figura 1) foram sintetizados em bons rendimentos e caracterizados através de técnicas de RMN¹H, RMN¹³C e IV. Os mesmos tiveram seus respectivos graus de pureza determinados por HPLC e análise elementar.

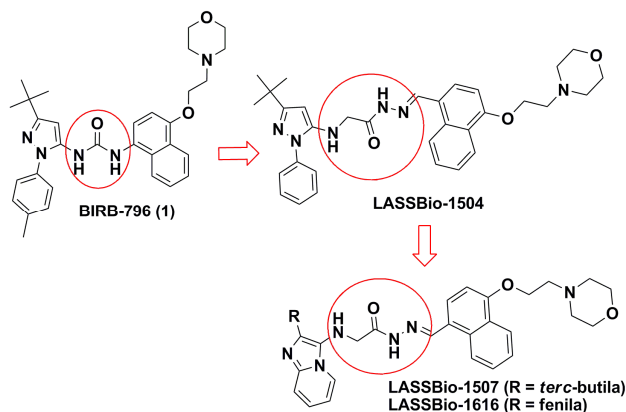


Figura 1: Protótipo BIRB-796 (1) e análogos *N*-glicinil-hidrazonas.

Os compostos foram avaliados no modelo de produção de TNF- α por cultura de macrófagos peritoneais estimulados por LPS (Tabela 1). Os resultados indicaram que os novos compostos inibem a produção de TNF- α *in vitro*. A troca do núcleo fenilpirazólico, presente no BIRB-796 (1) e em LASSBio-1504, pelo núcleo imidazo[1,2-a]piridínico, em LASSBio-1616 e LASSBio-1507, resultou na otimização da atividade anti-TNF- α gerando compostos equipotentes à substância de referência (SB-203580).

Tabela 1. Efeito dos compostos sobre a produção de TNF- α .

Composto	Inibição do TNF- α (CI ₅₀)	Inibição da viabilidade celular (CI ₅₀)
SB-203580	0,22	9,7
LASSBio-1504	3,6	10,3
LASSBio-1616	0,34	14,7
LASSBio-1507	0,62	6,9

LASSBio-1504 também foi capaz de inibir a elevação dos níveis de TNF- α *in vivo*, e foi efetivo por via oral (100 μ mol/Kg) nos modelos de hipernocicepção térmica induzida por carragenina e hipernocicepção mecânica no modelo de artrite induzida por antígeno.

Conclusões

Foi sintetizada uma nova coleção de *N*-glicinil-hidrazonas, as quais foram capazes de inibir a produção de TNF- α *in vitro* e *in vivo*. Os derivados fenilpirazólicos foram efetivos por via oral como anti-hipernociceptivos. Os análogos imidazo[1,2-a]piridínicos, os quais foram mais potentes como agentes anti-TNF- α *in vitro*, também serão avaliados em modelos *in vivo* por via oral.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, INCT-INOVAR.

¹ Lee, J.C. *et al. Nature*. **1994**, 372, 739.

² Regan, J. *et al. J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2994.