

Desenho, síntese, efeito citotóxico e anti-inflamatório de novos análogos do imatinibe.

Thiago S. Sampaio (PG)^{1,2*}, Renata S. Zardo (PG)², Bruno C. Cavalcanti (PQ)³, Manoel O. de Moraes (PQ)³, Claudia de Ó. Pessoa (PQ)³, Patrícia D. Fernandes (PQ)², Lídia M. Lima (PQ)^{1,2}, Eliezer J. Barreiro (PQ)^{1,2}. *thiagostevanatto@gmail.com

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal- Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Departamento de Fisiologia e farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará.

Palavras Chave: SOSA, imatinibe, citotoxicidade, anti-inflamatórios, Química Medicinal.

Introdução

A estratégia SOSA (do inglês *Selective Optimization of Side Effects*) é baseada na premissa de que a maioria dos fármacos, além de sua atividade principal, possui uma ou mais atividades secundárias, a exemplo do imatinibe, fármaco inibidor competitivo da tirosina-quinase Abelson (ABL), utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica, cujas propriedades anti-inflamatórias tem sido recentemente relatadas.¹ Estes achados tornam o imatinibe importante protótipo para o desenho de novos fármacos para tratamento de doenças crônicas degenerativas de cunho inflamatório.

Neste contexto, são descritos neste resumo a síntese e caracterização das propriedades citotóxicas e anti-inflamatórias de uma nova série de regioisômeros planejada a partir do protótipo imatinibe.

Resultados e Discussão

Os regioisômeros, planejados a partir do protótipo imatinibe, foram obtidos em bons rendimentos através de síntese linear (Figura 1). Os precursores nitro-fenil-metilenopiperazinas foram sintetizados por aminação reductiva e convertidos aos intermediários amino-fenil-metilenopiperazinas explorando etapa de redução do grupo nitro. As amidas desejadas foram preparadas por condensação destes intermediários com cloretos ácidos funcionalizados (Figura 1).

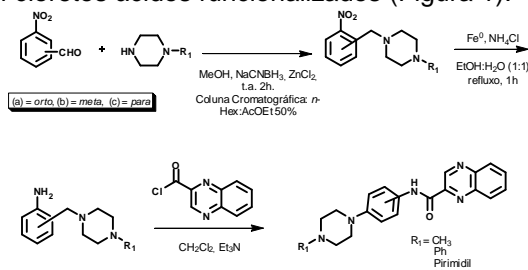


Figura 1- Rota sintética dos novos derivados heteroanilâmídicos.

A potência citotóxica dos novos compostos foi determinada frente a três linhagens tumorais e comparada ao padrão imatinibe. Neste ensaio, LASSBio-1597 e LASSBio-1727 foram equipotentes ao protótipo imatinibe (Tabela 1) e selecionados para avaliação do seu perfil antiinflamatório.

Tabela 1. Efeito dos derivados LASSBio-1597, LASSBio-1727 e do imatinibe na viabilidade de células HL-60, SF-295, HCT-8.

Amostras	Linhagens celulares – CI ₅₀ µM (IC95%)		
	HL-60	SF295	HCT-8
LASSBio-1597	74,40	107,64	39,61
LASSBio-1727	35,75	>63,85	>63,85
Imatinibe	22,81	41,53	34,03

O efeito antiinflamatório foi avaliado através do ensaio de bolsa de ar subcutânea induzida por carragenina em camundongos² (Tabela 2). Neste ensaio, LASSBio-1727 mostrou atividade anti-inflamatória superior ao protótipo imatinibe, quando administrado por via oral.

Tabela 2. Efeito dos derivados LASSBio-1597, LASSBio-1727 e do imatinibe na redução da migração de leucócitos após o estímulo com carragenina no modelo de bolsa de ar subcutânea em camundongos.

Injeção na BAS	Tratamento	dose (p.o) µmol/kg	Leucócitos (x10 ⁶ cels./mL)
PBS	--	--	1,1 ± 0,5
Carragenina	Veículo	--	18,25 ± 2,25
Carragenina	LASSBio-1597	27,7	8,6 ± 3,7***
Carragenina	LASSBio-1727	25,6	4,1 ± 1,8***
Carragenina	Imatinibe	20,3	9,9 ± 1,8***

* P<0,05, *** P<0,001, teste de análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Bonferroni.

Conclusões

A exceção de LASSBio-1597 e LASSBio-1727, todos os derivados sintetizados não apresentaram perfil citotóxico frente as linhagens tumorais estudadas, entretanto, apresentaram efeito anti-inflamatório similar ou superior ao imatinibe, constituindo-se um exemplo típico de otimização de uma atividade secundária, conforme preconizado pela estratégia SOSA.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPq, INCT-INOVAR.

¹ Swanson, C.D.A.; Paniagua, R.T.; Lindstrom, T.M. e Robinson W.H. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2009**, *5*, 317.

²Edwards, J.C.W.; Sedgwick, A.D. e Willoughby, D.A. *J.Pathol.* **1981**, *134*, 147.