

PERFIL FARMACOLÓGICO DE NOVOS DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS QUINOXALÍNICOS

Mazzeu, E. F.¹; Fumian, M. M.¹; Lima, L. M.¹; Monge, A.²; Barreiro, E. J.¹; Miranda, A. L. P.¹

¹LASSBio, Depto. Fármacos, Faculdade de Farmácia, UFRJ.

² Universidad de Navarra, Espanha

<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>

e-mail: farmazzeu@ufrj.br

INTRODUÇÃO

A reação inflamatória é um mecanismo de defesa do organismo frente a uma determinada injúria. Envolve mecanismos celulares e vasculares que tem por objetivo estabelecer uma resposta protetora imediata, caracterizada como o processo de inflamação aguda. Após uma injúria tecidual, ocorre a liberação de inúmeros mediadores químicos no local da lesão tais como histamina, bradicinina, substância P e prostaglandinas (Figura 1). Todos esses mediadores são capazes de estimular as terminações nervosas livres no local promovendo o processo de hiperalgesia (Williams, 1999).

Os sistemas de anéis 1,4-dióxido-quinoxalínico e quinoxalina estão presentes na estrutura de diversos protótipos com atividades antineoplásica, antimicrobiana e anti-inflamatória. Singh e col. (2004) descrevem a obtenção de derivados quinoxalínicos como inibidores seletivos de COX-2.

Na busca por novos protótipos de fármacos anti-inflamatórios, uma série de derivados N-acilidrazônicos (NAH) do núcleo quinoxalínico, desenhados a partir de troca bioisotérica clássica entre os anéis imidazolo-piridina (Ribeiro et al, 1998) e quinoxalina foi sintetizada (Figura 2).

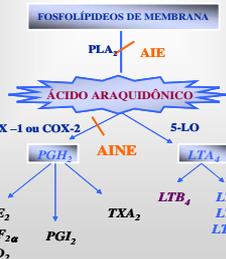


Figura 1 – Principais Vias de Metabolização do Ácido Araquidônico (CASHMAN, 1996).

PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

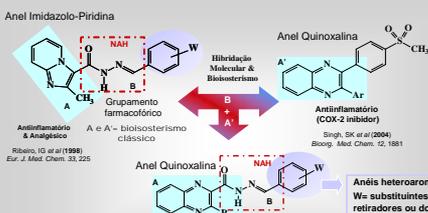


Figura 2 – Gênese da Nova Série de Derivados N-Acilidrazônicos (NAH) quinoxalínicos, desenhados como candidatos a protótipos anti-inflamatórios e analgésicos

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi a avaliação das atividades anti-inflamatória, analgésica e anti-agregante plaquetária de uma nova série de derivados N-Acilidrazônicos Quinoxalínicos.

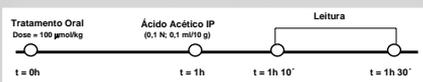
AGRADECIMENTOS

CNPq, FUJB, PRONEX, FAPERJ

METODOLOGIA

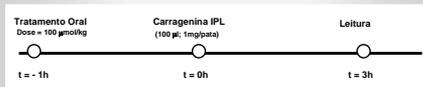
Atividade Analgésica

❖ CONTORÇÕES ABDOMINAIS INDUZIDAS POR ÁCIDO ACÉTICO (COOLIER, 1968)



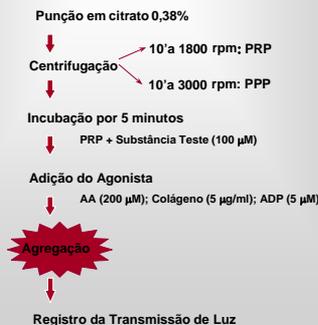
Atividade Anti-inflamatória

❖ EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO POR CARRAGENINA (FERREIRA, 1979)



Atividade Anti-Agregante Plaquetária

❖ ENSAIO IN VITRO DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA EM PRP CITRATADO DE COELHO (BORN & CROSS, 1963)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Born G. V. R. & Cross M. J. - J. Physiol. 168, 178, 1963.
- Cashman J. N. - Drugs, 52, Suppl 5, 13, 1996.
- Collier H. O. J. et al - Br. J. Pharma Chemother. 32, 295, 1968.
- Ferreira S. H. - J. Pharm & Pharmacol. 31, 648, 1979.
- Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, pp.503, 2003.
- Ribeiro I. G. et al - Eur. J. Med. Chem. 33, 225, 1998.
- Singh S.K. et al - Bioorg. Med. Chem. 12, 1881, 2004
- Williams M. et al - J. Med. Chem. 42, 1481, 1999.

CONCLUSÃO

Estes resultados demonstram que as modificações estruturais realizadas levaram a obtenção de uma nova série de compostos com propriedades anti-inflamatória e analgésica relevantes. Podemos concluir, ainda que de forma preliminar, que a ausência de efeito na agregação plaquetária nos remete para um possível perfil de seletividade sobre a COX-2 de alguns dos derivados da nova série de NAH quinoxalínicos.

RESULTADOS

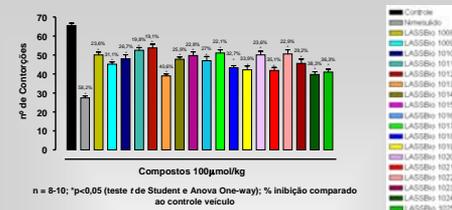


Gráfico 1 – Efeito dos compostos N-acilidrazônicos (NAH) quinoxalínicos no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1 N.

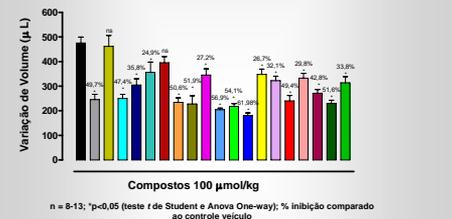


Gráfico 2 – Efeito dos compostos N-acilidrazônicos (NAH) quinoxalínicos no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina.

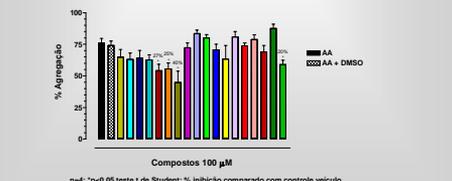


Gráfico 3 – Efeito dos compostos N-acilidrazônicos (NAH) quinoxalínicos na agregação plaquetária induzida por AA (200µM) em PRP de coelho.

DISCUSSÃO

✓ A nova série de derivados NAH quinoxalínicos apresentou atividade analgésica e anti-inflamatória, destacando um maior potencial anti-inflamatório.
 ✓ Todos os derivados inibiram as contorções de forma estatisticamente significativa na ordem de 20-40%.
 ✓ Na inflamação, 16 derivados inibiram significativamente o edema de 25-60%. Podemos destacar os derivados LASSBio 1009, 1013, 1016, 1017, 1018, 1021 e 1024 como os mais ativos com uma inibição acima de 45%. Dentro estes somente LASSBio 1016 e 1017 apresentaram inibição das contorções inferior a 30%. Os resultados sugerem um potencial anti-hiperalgésico para estes derivados e um mecanismo de ação comum para as atividades analgésica e anti-inflamatória observadas.
 ✓ As diferenças de inibição observadas podem estar relacionadas as diferenças estruturais. Compostos com substituintes eletrôntiradores ou doadores (W) em posição orto apresentaram uma maior inibição da formação de edema.
 ✓ A série não apresentou atividade anti-agregante plaquetária significativa. Nenhum dos derivados inibiu a agregação induzida por ADP, somente LASSBio 1014 foi capaz de inibir a agregação induzida por colágeno (77%), tendo sido o mais ativo também na agregação induzida por AA, porém com uma inibição de 40%.