

Resumo de Tese / Thesis

## Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de compostos híbridos potencialmente ativos para o tratamento da anemia falciforme

*Design, synthesis and pharmacological evaluation of hybrid compounds that are potentially active in the treatment of sickle cell disease*

Jean L. Santos

Orientador: Chung Man Chin

### Resumo

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária devida à herança de um gene para a hemoglobina S, de cada um dos progenitores. Pacientes com anemia falciforme apresentam aumento dos níveis circulantes de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A hidroxiureia é a estratégia terapêutica disponível para o tratamento; atuando como fonte de óxido nítrico beneficia os pacientes por aumentar os níveis de hemoglobina fetal (Hb F). Nesse contexto, dentro de uma linha de pesquisa que visa à busca de novos fármacos, foi sintetizada uma série de compostos com propriedades inibidoras de TNF- $\alpha$  e doadoras de óxido nítrico, a fim de explorar eventual sinergismo de ação benéfico ao tratamento da doença. Foram sintetizados seis compostos, dos quais cinco são derivados nitratos e um sulfonamídico. Os compostos: (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) metil nitrato (composto I); (1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) etil nitrato (composto II); 3-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) benzil nitrato (composto III); 4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-N-hidroxibenzenosulfonamida (composto IV); 4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) benzil nitrato (composto V); 2-[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)fenil]etil nitrato (composto VI), foram obtidos utilizando-se metodologia sintética linear com ótimos rendimentos globais. Os compostos apresentaram atividade anti-inflamatória e analgésica com redução de 43%-65% do edema de orelha de camundongo e redução de 25%-42% das contorções abdominais induzidas por ácido acético. Os compostos apresentaram comparável redução da infiltração leucocitária e capacidade de geração de óxido nítrico. Os compostos arílicos III, IV e V apresentam menor mutagenicidade quando comparados aos compostos I, II e VI em ensaio de mutagenicidade usando-se *Salmonella* (teste AMES). Os compostos IV e VI apresentam

atividade no ensaio com cultura de células K562, aumentando a expressão gênica de gamaglobina em níveis superiores ao da hidroxiureia, sugerindo uma atividade potencial no aumento da hemoglobina fetal. Esse conjunto de dados caracteriza a obtenção de novos candidatos a fármacos potencialmente úteis para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme; hemoglobinopatias; hemoglobina fetal.

### Abstract

Sickle cell disease (SCD) is a hereditary hemolytic anemia caused by the inheritance of one S hemoglobin gene from each ancestor. Patients with SCD present increased circulating levels of cytokines, including TNF-alpha (TNF- $\alpha$ ). Hydroxyurea (HU) is the available therapeutically strategy for treatment; it acts as a source of nitric oxide and benefits patients by increasing the levels of fetal hemoglobin (HbF). Thus, within one research line that aims at finding new drugs, a series of compounds with TNF- $\alpha$  inhibition and nitric oxide donation properties have been synthesized in order to explore possible synergism of actions beneficial in the treatment of the disease. Six compounds were synthesized: five derivatives of organic nitrates and one of sulfonamide. The compounds, (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) methyl nitrate (compound I); (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) ethyl nitrate (compound II); 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) benzyl nitrate (compound III); 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-hydroxybenzenesulfonamide (compound IV); 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) benzyl nitrate (compound V) and 2-[4-(1,3-

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

**Correspondência:** Jean Leandro dos Santos

Universidade Estadual "Julio de Mesquita Filho" – Unesp  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Campus Araraquara  
Rodovia Araraquara-Jaú Km.01 s/n – Campus Universitário  
14801-902 – Araraquara-SP – Brasil  
Tel: 16 3301-6972; fax: 16 3301-6960  
E-mail: santosjl@fcfar.unesp.br

dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) phenyl]ethyl nitrate (compound VI), were synthesized using linear synthetic methodology, with excellent overall yields. All compounds showed anti-inflammatory and analgesic effects with a reduction in 43%-65% of ear edema in mice and a reduction of 25%-42% of writhing induced by acetic acid. All compounds showed comparable reductions in the leukocyte infiltration capacity and ability to generate nitric oxide. The aryl compounds (III, IV and V) presented less mutagenic activity compared to compounds I, II and VI according to the salmonella mutagenicity assay (Ames test). Compounds IV and VI showed activity in K562 culture cells, with increases in gamma globin gene expression to levels higher than with hydroxyurea suggesting a potential to increase fetal hemoglobin. This data set characterizes new potentially useful drug candidates for the treatment of symptoms of sickle cell anemia.

**Key words:** Anemia, sickle cell; hemoglobinopathies; fetal hemoglobin.

---

Avaliação: A RBHH publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em entidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.

Suporte Financeiro: Suporte Financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Recebido: 29/06/2010  
Aceito: 29/06/2010