

Resumo de Tese / Thesis

## Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos a fármacos para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme

### *Synthesis and pharmacological evaluation of new prototypes drug candidates to treat sickle cell anemia symptoms*

Jean Leandro dos Santos

Orientador: Chung Man Chin

#### Resumo

Pacientes com anemia falciforme apresentam aumento dos níveis circulantes de citocinas, incluindo fator de necrose tumoral ( $\text{TNF-}\alpha$ ). 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  $\text{TNF-}\alpha$  e doadoras de óxido nítrico, a fim de explorar eventual sinergismo de ação benéfico ao tratamento da doença. Foram sintetizados oito compostos derivados furoxânicos. Os compostos: 3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)metil]-2-N-óxido-4-fenil-1,2,5-oxadiazol (composto I); 3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)carbamoil]-2-N-óxido-4-metil-1,2,5-oxadiazol (composto II); 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)etoxi]-2-N-óxido-3-(fenilsulfonil)-1,2,5-oxadiazol (composto III); 4-(2-[[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) sulfonil]amino}etoxi)-2-N-óxido-3-(fenil sulfonil)-1,2,5-oxadiazol (composto IV); 4-(2-[[4-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)benzoil]amino}etoxi)-2-N-óxido-3-(fenil-sulfonil)-1,2,5-oxadiazol (composto V); 3-([2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)benzoil]oxi)metil)-2-N-óxido-4-fenil-1,2,5-oxadiazol (composto VI); 3-([5-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibenzoil]oxi)metil)-2-N-óxido-4-fenil-1,2,5-oxadiazol (composto VII); 3-([3-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-

isoindol-2-il)benzoil]oxi)metil)-2-N-óxido-4-fenil-1,2,5-oxadiazol (composto VIII) foram obtidos usando metodologia sintética convergente com rendimentos globais superiores a 20%. Os compostos III e IV apresentaram atividade analgésica superior a dipirona no modelo de contorção abdominal induzida por ácido acético 0,6%. Todos os compostos aumentaram a concentração de nitrito no meio, medida indireta da capacidade de doação de óxido nítrico, em níveis variáveis (9,5-28,2%). A avaliação do perfil genotóxico usando o ensaio de micronúcleo descaracterizou a toxicidade dos compostos I-VIII, a despeito da indução do dano causado pela hidroxiureia. O composto II aumentou a expressão gênica de gama globina em ensaios com cultura de células K562 em níveis comparáveis a hidroxiureia, sugerindo uma atividade potencial no aumento da hemoglobina fetal. Esse conjunto de dados caracteriza a obtenção de novos candidatos a fármacos, com potencial diferenciado de doação de óxido nítrico, úteis para o tratamento dos sintomas da anemia falciforme.

**Descritores:** Anemia falciforme; Doadores de óxido nítrico; Hemoglobina fetal

#### Abstract

Sickle cell patients have increased circulating levels of cytokines, including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Hydroxyurea

Depto. de Fármacos e Medicamentos, Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (LAPDESF), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo:07/56115-0) e Fundação para o Desenvolvimento da UNESP – FUNDUNESP (processo:10/ 88610).

Recebido: 31/8/2010

Aceito: 3/9/2010

**Correspondência:** Jean Leandro dos Santos  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP  
Rodovia Araraquara – Jauá, Km.01 s/n  
Campus Universitário  
14801-902 – Araraquara (SP), Brasil  
Tel.: (55 16) 3301-6972  
E-mail: santosjl@fcfar.unesp.br

is the therapeutical strategy available for the treatment, acting as nitric oxide source, the drug benefits patients by increasing fetal hemoglobin levels (Hb F). In this context, within a line of research that aims to search for new drugs has been synthesized a series of compounds with TNF- $\alpha$  inhibition properties and nitric oxide donors in order to explore possible synergism of action beneficial to the treatment of disease. We synthesized eight furoxan derivative compounds. The compounds 3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methyl]-2-N-oxide-4-phenyl-1,2,5-oxadiazole (compound I); 3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)carbamoyl]-2-N-oxide-4-methyl-1,2,5-oxadiazole (compound II); 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethoxy]-2-N-oxide-3-(phenylsulphonyl)-1,2,5-oxadiazole (compound III); 4-(2-[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) sulphonyl]amino]ethoxy)-2-N-oxide-3-(phenyl sulphonyl)-1,2,5-oxadiazole (compound IV); 4-(2-[[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzoyl]amino]ethoxy)-2-N-oxide-3-(phenylsulphonyl)-1,2,5-oxadiazole (compound V); 3-([2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzoyl]oxy)methyl)-2-N-oxide-4-phenyl-1,2,5-oxadiazole (compound VI); 3-([5-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-hidroxybenzoyl]oxy)methyl)-2-N-oxide-4-phenyl-1,2,5-oxadiazole (compound VII); 3-([3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzoyl]oxy)methyl)-2-N-oxide-4-phenyl-1,2,5-oxadiazole (compound VIII) were obtained using convergent synthetic methodology with global yields higher than 20%. The compounds III and IV showed analgesic activity higher than dipyrone using writhing induced by acetic acid 0.6% model. All compounds increased the nitrite concentration in the medium, indirect measure of nitric oxide donation capacity, in varying levels (9.5-28.2%). The evaluation of genotoxicity using the micronucleus assay misread the toxicity of compounds I-VIII, despite the induction of damage caused by hydroxyurea. The compound II increased the expression of gamma globin gene in K562 culture cells at levels comparable to hydroxyurea, suggesting a potential activity in the increase fetal hemoglobin. This data set characterizes the development of new drug candidates, with potential differential donation of nitric oxide, useful in the treatment of symptoms of sickle cell anemia.

**Keywords:** Sickle cell; Nitric oxide donors; 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.