

Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Compostos Análogos Inferiores de LASSBio-294, Úteis para o Tratamento da Dor Neuropática.

Tiago Fernandes da Silva^{1,2} (PG)*, Fanny Nascimento Costa⁴ (PG), Walfrido Bispo Júnior³ (PG), Regina Cely Rodrigues Barroso⁴ (PQ), Magna Suzana Alexandre Moreira³ (PQ), Lídia M. Lima^{1,2} (PG), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PG). tiagofernandes@ufrj.br

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas- Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

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

³Laboratório de Farmacologia e Imunologia- Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (UFAL)

⁴Instituto de Física (UERJ)

Palavras Chave: *N*-acilidrazônas, anti-inflamatório, antinociceptivo e dor neuropática.

Introdução

A dor neuropática é uma dor crônica causada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso periférico¹. Compreende uma combinação complexa de sintomas negativos, ou défices sensoriais, tais como a perda parcial ou completa de sensibilidade; e sintomas positivos que podem incluir disestesia, paralisia e dor².

Pacientes acometidos pela dor neuropática não respondem aos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais tradicionais e possuem resistência ou insensibilidade aos opiáceos. Nesse contexto, é comum os pacientes serem empiricamente tratados com diversos outros fármacos, como: inibidores da recaptação da norepinefrina, antidepressivos e anticonvulsivantes. Esses possuem eficácia limitada e efeitos adversos¹. Ressaltando a necessidade por novos tratamentos medicamentosos mais seguros e eficazes.

Em continuidade a uma linha de pesquisa que visa o desenvolvimento de novos anti-inflamatórios, o presente trabalho descreve o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de uma série de compostos cicloalquil-*N*-acilidrazônicos análogos inferiores de LASSBio-294.

Resultados e Discussão

Os compostos foram planejados, como demonstrado na Figura 1, através das estratégias da química medicinal a partir da estrutura de LASSBio-294, protótipo que possui ações analgésicas e anti-inflamatórias moderadas.

Os derivados foram sintetizados por rotas lineares, com elevados rendimentos globais. Ademais, os compostos foram caracterizados através de espectroscopia de infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono. Como critério de pureza os derivados foram submetidos à análise elementar (CHN) e à cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Não obstante, foi realizada a difração de raios-X de pó para confirmar a configuração *E* da ligação imínica dos derivados. Essa técnica também foi útil para melhor compreensão de aspectos

conformacionais, importante para o entendimento das atividades dessa classe compostos.

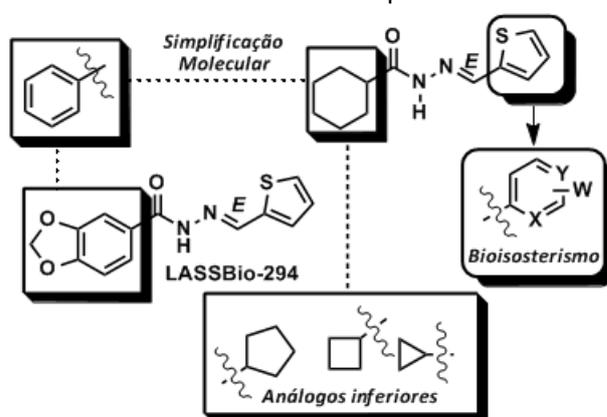


Figura 1. Planejamento molecular

Após, as substâncias foram ensaiadas em modelos murinos de nociceção e inflamação, apresentando atividade superiores ao LASSBio-294. Os compostos que apresentaram os melhores resultados foram selecionados para avaliação em protocolos associados à dor neuropática.

Conclusões

Neste trabalho, foram obtidos novos análogos inferiores de LASSBio-294 em ótimos rendimentos. Destacaram-se diversos compostos *N*-acilidrazônicos, que apresentaram atividade oral analgésica e anti-inflamatória comparadas a dipirona e a indometacina. Não obstante, LASSBio-1755 e LASSBio-1757, apresentaram pronunciada atividade no modelo associado à dor neuropática, demonstrando um diversificado e útil perfil farmacológico.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao INCT-INOFAR, Capes e CNPq

¹ Kingery, W. S. *Pain* **1997**, 73, 123.

² Woolf, C. J.; Mannion, R. J. *Lancet* **1999**; 353: 1959.