

Síntese de Novos Compostos Cardioativos Planejados por Otimização Estrutural do Protótipo *N*-acilidrazônico LASSBio-294

Arthur Eugen Kümmerle^{*1,2} (PG), Alexandre Godinho Silva³ (PG), Gisele Zapata-Sudo³ (PQ), Roberto Takashi Sudo³ (PQ), Carlos Alberto de Simone⁴, Mariano Alves⁴ Carlos Alberto Manssour Fraga^{1,2} (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ).

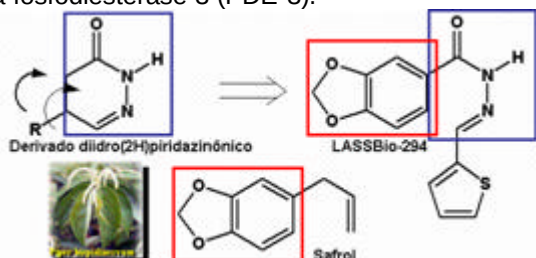
akummerle@ufrj.br

1-Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, UFRJ. 2- Instituto de Química, UFRJ. 3- Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ, 4- Departamento de Química, Universidade Federal do Alagoas.

Palavras Chave: Otimização Estrutural, *N*-acilidrazonas, Cardiovascular.

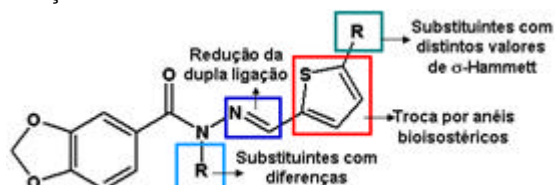
Introdução

A simplificação molecular de derivados do tipo diidro(2H)piridazinônicos permitiu o reconhecimento da similaridade estrutural existente entre derivados *N*-acilidrazônicos e compostos cardioativos inibidores da fosfodiesterase 3 (PDE-3).



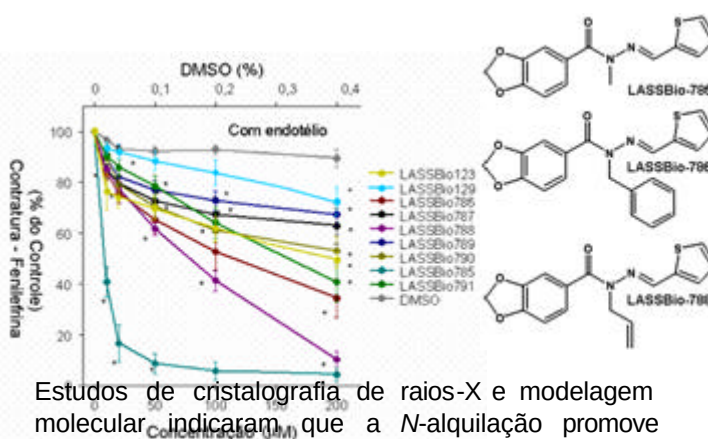
Este reconhecimento levou a síntese do composto LASSBio-294, a partir do safról, ativo por via oral e apresentando potente atividade inotrópica positiva e vasodilatadora, que o caracterizam como autêntico protótipo de fármaco cardiotônico.

Como parte da estratégia em Química Medicinal que visa a otimização das propriedades farmacológicas do LASSBio-294, descrevemos neste trabalho a síntese e a avaliação farmacológica das propriedades cardiovasculares de novos compostos 1,3-benzodioxolil-*N*-acilidrazônicos, resultados da otimização estrutural do derivado LASSBio-294.

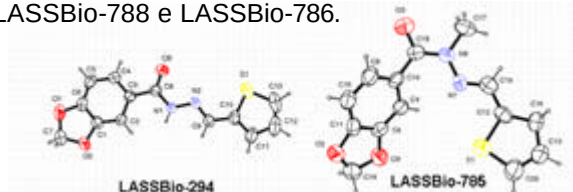


Resultados e Discussão

A avaliação farmacológica dos compostos sintetizados por otimização estrutural do composto protótipo LASSBio-294 indicou que modificações no anel tiofênico, assim como a redução da dupla ligação da função acilidrazona, levou a compostos com menor atividade inotrópica e vasodilatadora em relação ao composto protótipo. No entanto, a introdução de grupos *N*-alquila levou a compostos com elevada seletividade, potência e eficácia na reversão da contração de anéis de aorta induzida por fenilefrina e KCl.



Estudos de cristalografia de raios-X e modelagem molecular indicaram que a *N*-alquilação promove modificações que refletem o melhor perfil vasodilatador apresentado por LASSBio-785, LASSBio-788 e LASSBio-786.



Conclusões

A otimização estrutural do composto-protótipo LASSBio-294 logrou sucesso, podendo-se destacar o derivado LASSBio-785, um derivado *N*-metilado, que apresenta elevada eficácia (98% a partir de 100 μ M) e potência vasodilatadora ($CI_{50} = 10 \mu$ M), além de sua seletividade, pois não apresenta atividade no músculo cardíaco. Os resultados preliminares antecipam a importância do LASSBio-785 como novo protótipo candidato à fármaco anti-hipertensivo.

Agradecimentos

Aos órgãos de fomento CNPq, FAPERJ, FUJB e PRONEX.

¹ Barreiro, E. J.; Fraga C. A. M.; Rodrigues, C. R.; Miranda, A. L. P. *RBCF*. **2001**, 37, 269.

² Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kümmerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3431.