

Semi-síntese e Avaliação Farmacológica de Aril-hidrazonas como Novos Agentes Analgésicos e Antiinflamatórios

Cláudio Viegas Jr.^{1*}(PQ), Márcia Paranho Veloso¹(PQ), Maísa R. P. L. Brigagão¹(PQ), Gabriela Muniz de A. Melo²(IC), Yolanda Karla C. da Silva²(IC), Magna Suzana Alexandre-Moreira²(PQ) e Vanderlan da S. Bolzani³(PQ)
*e-mail: viegas@unifal-mg.edu.br

¹LFQM- Laboratório de Fittoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG, ²Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Maceió-AL, ³NuBBE- Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química - UNESP, Araraquara-SP

Palavras Chave: analgésicos, antiinflamatórios, cassina, química medicinal

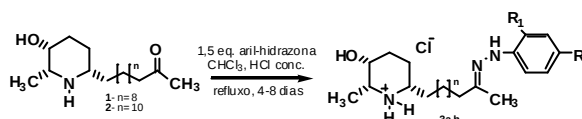
Introdução

O estudo farmacológico da (-)-espectralina (**1**), alcalóide isolado das flores de *Senna spectabilis*¹, revelou acentuada atividade analgésica². Entretanto, ensaios *in vivo* e *in vitro* não evidenciaram atividade antiinflamatória significativa. Recentemente, foi descoberta a presença de co-metabólitos em misturas de alcalóides nessa planta, sendo que a espectralina (**1**) ocorre em 30% numa mistura com seu homólogo inferior, a cassina **2**³. Considerando **1** e **2** modelos estruturais com potencial para estudos de relação estrutura-atividade (SAR), o composto **2**, majoritário, foi eleito como matéria-prima para a preparação de uma série aril-hidrazonas (**3**), objetivando a obtenção de novos agentes antiinflamatórios e analgésicos.

Resultados e Discussão

A reação da (-)-cassina (**2**) com aril-hidrazinas adequadamente substituídas em CHCl₃/HCl conc. gerou a série de hidrocloreto de aril-hidrazonas (**3a-i**) com bons rendimentos.

Os resultados do *screening* farmacológico da atividade analgésica periférica em camundongos, tratados via intraperitonal com solução de ácido acético, demonstraram que todos os derivados hidrazônicos foram mais ativos que **1** e que seu cloridrato, sendo que o menos ativo da série **3**, foi mais potente do que o protótipo original **1**. Entretanto, alguns derivados apresentaram toxicidade e, para melhor comparação da potência relativa, novos ensaios estão sendo realizados para a determinação dos IC₅₀, DL₅₀ e avaliação das atividades anagésica central e antiinflamatória por métodos *in vitro* e *in vivo*.



Substância	rendimento	Dose	Média	% de
3a: R ₁ =R ₂ =NO ₂	92%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3b: R ₁ =H, R ₂ =Cl	80,4%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3c: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3d: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3e: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3f: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3g: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3h: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
3i: R ₁ =H, R ₂ =CH ₃	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
Controla	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
Dipiroga	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
100 mg/Kg	32,7%	100 µmol/kg	31,9 (3,1)	0
4a	0,0 (0)	100	0,0 (0)	100
4b	0,0 (0)	100	0,0 (0)	100
4c	0,0 (0)	100	5,2 (4,7)	83,70
4d	0,0 (0)	100	0,0 (0)	100
4e	0,0 (0,0)	100	0,0 (0)	100
4f	6,0 (5,0)	81,19	3,6 (2,7)	88,71
4g	7,8 (4,9)	75,55	12,4 (2,9)	61,13
4h	0,0 (0)	100	2,2 (0,96)	93,11
4i	0,0 (0)	100	2,8 (2,5)	91,22

Protótipos padrão (100 µmol/Kg): **1** - 60% de inibição
1.HCl - 30% de inibição

Figura 2 Piperidinil-aril-hidrazonas (**3a-i**) obtidas por semi-síntese a partir de **2** e resultados de *screening* farmacológico

Conclusões

Uma série de cloridratos de 3-hidroxi-2-metil-6-dodecil-[(11'-aril-hidrazonil)]-piperidinas (**3a-i**) foi construída a partir da cassina natural **2**, em rendimentos da 45-95%. Numa avaliação preliminar *in vivo* e de viabilidade celular, algumas destas substâncias mostraram-se tóxicas, mas ensaios *in vivo* de analgesia periférica revelaram uma alta potência analgésica, superior ao protótipo padrão **1**. No momento, os ensaios *in vivo* estão sendo refeitos para determinação das IC₅₀, DL₅₀ e avaliação da atividade analgésica central e antiinflamatória.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, ao BIOTA-FAPESP e ao CNPq, pelo auxílio financeiro e pelas bolsas concedidas.

¹ Viegas Jr., C. et al. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(5), 908-910.

² Moreira, M. S. A. et al. *Planta Medica* **2003**, 69(9), 795-799.

³ Pivatto, M. et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 6B, 1431-1438.