

Novos derivados quinazolinônicos planejados como análogos conformacionalmente restritos de *N*-acilidrazonas bioativas.

Rodolfo do Couto Maia^{*1,2} (PG), Eduardo Mazzeu¹ (IC), Milla M. Fumian¹ (IC), Ana Luisa P. de Miranda¹ (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ) e Carlos Alberto Manssour Fraga^{1,2} (PQ).

¹ LASSBio – Faculdade de Farmácia e ²Instituto de Química – Programa de Pós-graduação em Química Orgânica - Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ *rodolfomaia10@yahoo.com.br

Palavras Chave: restrição conformacional, *N*-acilidrazonas, Quinazolinonas.

Introdução

Entre as estratégias de modificação molecular de um composto-protótipo visando à sua otimização, a restrição conformacional tem sido empregada com sucesso no aumento da afinidade e seletividade de um ligante pelo biorreceptor alvo sendo, por esta razão, muito explorada na busca de ligantes antagonistas/agonistas de um determinado subtipo de receptor ou isoforma enzimática. Em alguns casos o protótipo com alto grau de flexibilidade conformacional possui como conformação bioativa uma conformação de elevada energia. A restrição conformacional possibilita planejar compostos que apresentem esta conformação desejada, porém com menor energia, favorecendo a interação ligante-receptor. As *N*-acilidrazonas¹ (NAH) representam protótipos flexíveis que possibilitam o uso desta estratégia de otimização estrutural.

Resultados e Discussão

Novos derivados quinazolinônicos (1) foram planejados pela aplicação da estratégia de restrição conformacional sobre derivados 3,4-metilenodioxibenzoilidrazônicos (2) (Figura 1). Os novos compostos foram obtidos a partir do safrol (3), produto natural brasileiro, pela rota sintética descrita^{2,3} (Figura 1) em rendimentos que variam entre 70-90%.

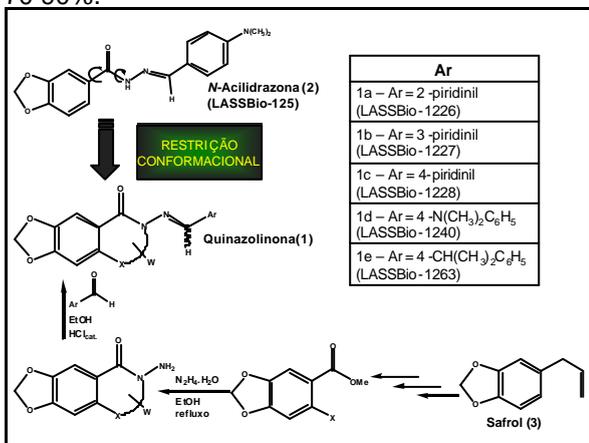


Figura 1. Planejamento estrutural e rota sintética para obtenção dos novos derivados.

Cinco dos novos derivados tiveram seu perfil analgésico avaliado *in vivo*, através do ensaio de

contorções abdominais induzidas por ácido acético, na dose de 100 µmol/Kg por via oral (Figura 2). O derivado LASSBio-1240 foi o mais ativo neste ensaio com 43% de inibição, e o menos ativo foi LASSBio-1226 com 18% de inibição. Os derivados LASSBio-1227 (35%), LASSBio-1228 (38%) e LASSBio-1263 (32%) também apresentaram significativa atividade analgésica. Por outro lado nenhum derivado da nova série apresentou melhora do perfil analgésico quando comparados com os respectivos análogos da série original, eg. LASSBio-125 (51,2% de inibição).

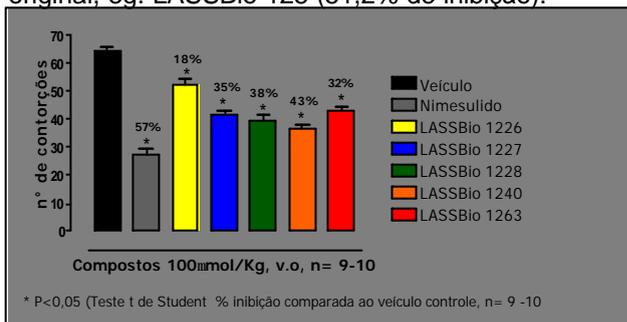


Figura 2. Ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1 N (*i.p.*).

Conclusões

Os novos derivados quinazolinônicos (1), análogos restritos conformacionalmente da série de derivados *N*-acilidrazônicos (2), não resultaram na otimização do perfil analgésico da série de partida como evidenciado pelos resultados obtidos até o momento, mostrando que para este perfil de atividade a restrição conformacional não é benéfica, ou ainda, a restrição conformacional empregada não logrou sucesso em impor a conformação bioativa adequada para este perfil de atividade.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, FUJB, IM-INOFAR e PRONEX.

¹ Fraga, C. A. M. e Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 198.

² Lima, P. C.; Lima, L.M.; Silva, K. C. M.; Leda, P. H. O.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M. e Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³ Duarte, C. M. *Tese de Doutorado*. Instituto de Química - UFRJ.
2006.