

Estudos de Identificação de Novos Protótipos Candidatos a Fármacos Antiinflamatórios e Analgésicos.

Arthur E. Kümmerle^{*1,2} (PG); Marina V. Martins¹ (PG); Martine Schmitt³ (PQ); Jean-Jaques Bourguignon³ (PQ); Ana L. P. Miranda¹ (PQ); Carlos A. M. Fraga^{1,2} (PQ); Eliezer J. Barreiro^{1,2} (PQ).
*akummerle@hotmail.com

1- LASSBio, Faculdade de Farmácia, CCS, UFRJ, Brasil.

2- Instituto de Química, Programa de Química Orgânica, UFRJ.

3- LC1 - UMR CNRS / ULP 7175 - Faculté de Pharmacie de Strasbourg, ILLKIRCH Cedex - FRANCE.

Palavras Chave: Quimioteca, Inflamação, Restrição conformacional

Introdução

Dentre as diversas classes terapêuticas, a busca por novos antiinflamatórios seguros e efetivos ainda constitui um verdadeiro ao Químico Medicinal, em particular para viabilizar o tratamento de pacientes idosos e/ou sensível aos problemas de alergia e de sensibilização aos antiinflamatórios modernos advindos de processos biotecnológicos¹.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de identificação de novos protótipos candidatos a fármacos antiinflamatórios através da construção de uma coleção combinatória de 98 *N*-acilidrazonas e, a partir destas, lançar mão da estratégia de rigidificação molecular como ferramenta na otimização estrutural dos compostos protótipos selecionados

Resultados e Discussão

A síntese das hidrazonas foi feita de acordo com a metodologia descrita por Lima² em bons rendimentos globais de 45 a 79%. Foram escolhidos 7 diferentes anéis aromáticos levando-se em conta a diversidade de possíveis interações moleculares (eletrostática, aceptor/doador de ligação hidrogênio, hidrofóbica), que combinados em Ar₁ e Ar₂ totalizaram 49 compostos (Figura 1).

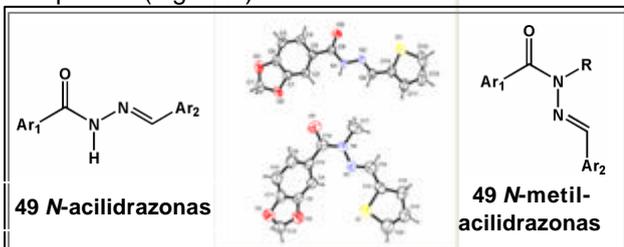


Figura 1: Modificações conformacionais induzidas pela *N*-metilação.

A *N*-metilação, realizada em meio de K₂CO₃ em acetona, teve como objetivo observar a influência de alterações conformacionais no grupamento *N*-acilidrazona sobre as atividades farmacológicas (Figura 1).

A avaliação dos 98 compostos sintetizados no ensaio de inibição das contorções induzidas pelo

ácido acético destacou os compostos protótipos AK-5,1 e AKN-5,1 como promissores para a atividade analgésica com uma DE₅₀ de 9,2 μmol/Kg (2 mg/Kg, AK-5,1).

As restrições conformacionais foram planejadas como forma de otimização estrutural dos compostos protótipos visando manter as características físico-químicas das *N*-acilidrazonas utilizando as técnicas de bioisosterismo clássico e não clássico no processo de anelação, lançando mão de técnicas de acoplamento com paládio e microondas³ (Figura 2).

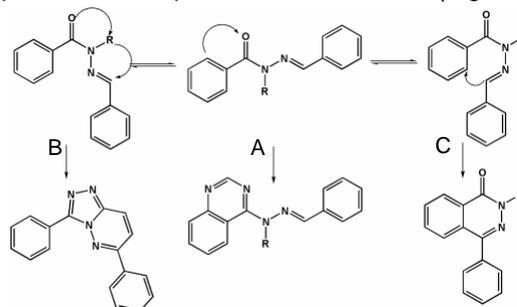


Figura 2: Restrições conformacionais planejadas

Os análogos cíclicos estão em análise quanto ao respectivo perfil antinociceptivo.

Conclusões

O processo de construção racional da coleção combinatória de *N*-acilidrazonas se mostrou correta uma vez que dentre as moléculas avaliadas farmacologicamente no ensaio de contorções induzidas por ácido acético 10 se apresentaram como verdadeiros compostos protótipos com pronunciada atividade analgésica *in vivo*.

A construção dos heterocíclicos (rigidificados) originais mostrou-se viável e apresenta-se como mais uma possibilidade na otimização de *N*-acilidrazonas bioativas.

Agradecimentos

CNPq, PRONEX, FAPERJ, IM-NOFAR 420015/05-1

¹ Palladino, M.A.; Bahjat, F.R.; Theodorakis, T.A.; Moldawer, L.L. *Nature Rev. Drug Design*, 2003, 2, 736.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

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

³ Bourguignon, J. J.; Oumouch, S.; Schmitt, M *Current Organic Chemistry*, **2006**, *10*, 277-295.