Otimização Estrutural de Protótipos Indolil-*N*-Acilidrazônicos Planejados como Candidatos a Fármacos Analgésicos

Fernando Rodrigues de Sá Alves[1]*(IC), Ewerton Alves Portela dos Santos[1] (PG), Carlos Alberto Manssour Fraga[1] (PQ), Ana Luísa Palhares de Miranda[1] (PQ), Eliezer J. Barreiro[1] (PQ). *f_rodrigues@ufrj.br

[1]*Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.*

Palavras Chave: *derivados indólicos, homologação, N-acilidrazonas, analgesia.*

Introdução

O processo de homologação molecular consiste em uma importante estratégia de modificação estrutural resultante da inserção de determinados grupos funcionais, e.g. metileno, produzindo homólogos superiores com distintas características conformacionais.[1] Resultados prévios do nosso laboratório mostraram a importância desta estratégia na otimização do perfil analgésico do derivado *N*-acilidrazônico LASSBio-125, resultando no potente protótipo analgésico LASSBio-131.[2] Nesse contexto, objetivamos a síntese e avaliação farmacológica de homólogos do protótipo indolil-*N*-acilidrazônico LASSBio-651, com importantes propriedades analgésicas e antiinflamatórias.[3]

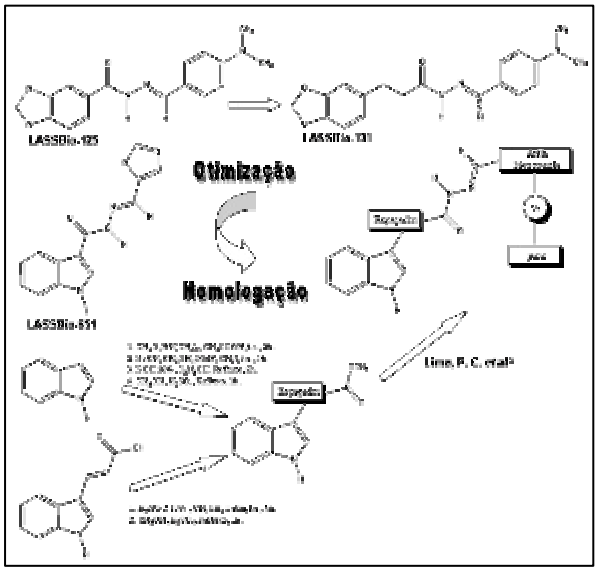
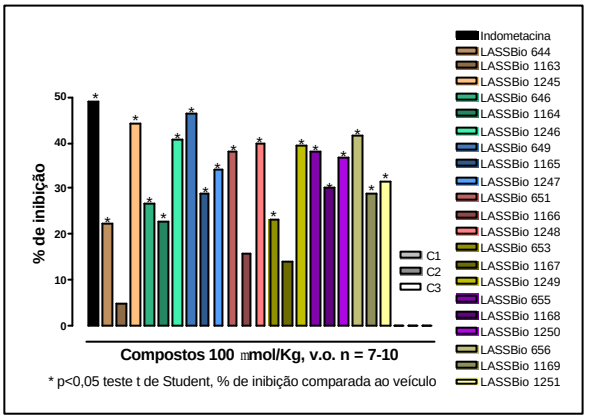


Figura 1. Planejamento estrutural dos derivados indolil-*N*-acilidrazônicos.

Resultados e Discussão

A metodologia empregada para a síntese dos compostos das séries C2 e C3 se mostrou apropriada, fornecendo os produtos desejados em bons rendimentos (30 a 70%), explorando o indol e o ácido 3-indol acrílico como precursores, respectivamente (Figura 1). A avaliação farmacológica dos derivados da série C2 no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1N (v.o., dose 100 µmol/kg) demonstrou

parcial perda de atividade analgésica, em comparação à série do protótipo LASSBio-651. Em contrapartida, a bis-homologação, resultando nos derivados da série C3, mais flexíveis conformacionalmente, potencializou a atividade analgésica dos derivados apresentando Ar = fenila,



para-dimetilaminofenila e 3,4-metilenodioxifenila, no mesmo ensaio farmacológico supracitado (Figura 2).

Figura 2. Efeito da homologação nos derivados indolil-*N*-acilidrazônicos no ensaio de contorções abdominais induzidas por ácido acético 0,1N.

Conclusões

Os derivados *N*-acilidrazônicos indólicos planejados foram sintetizados em bons rendimentos e todos foram caracterizados estruturalmente. A ferramenta de homologação mostrou-se apropriada para alguns derivados da série C3, mais flexíveis conformacionalmente, provavelmente devido ao favorecimento da adoção de uma conformação mais adequada para interagir com o biorreceptor alvo.

Agradecimentos

PIBIC-UFRJ; CNPq; PRONEX-2006; FAPERJ; IM-INOFAR #420.015/05-1.

[1] Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry* **2003**, 2ª Ed., 175-188

[2] Lima, P. C. *et al*; *Eur. J. Med. Chem*. **2000**, 35, 187-203

[3] Duarte, C. M. Planejamento e Síntese de Novos Derivados 1H-Indolil-3-Acilidrazônicos, Visando Atividades Antinociceptiva e Antiinflamatória. XXII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural.