

Validação estrutural de LASSBio-873 como agente analgésico e sedativo: Um estudo de simplificação molecular.

Nailton M. Nascimento-Jr (PG)^{1,2} (nailtonjr@gmail.com), Thaiana C. F. Mendes (PG)^{3,4}, Daniella M. Leal (IC)⁴, Claudia M. N. Corrêa (PG)^{3,4}, Roberto T. Sudo (PQ)^{3,4}, Gisele Zapata-Sudo (PQ)^{3,4}, Eliezer J. Barreiro (PQ)^{1,2,3}, Carlos A. M. Fraga (PQ)^{1,2,3}

¹LASSBio, Departamento de Fármacos, Faculdade de Farmácia, UFRJ.

²Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ.

³Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ.

⁴Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ.

Palavras Chave: imidas, simplificação molecular, atividade analgésica, atividade sedativa, micro-ondas.

Introdução

O composto heterotricíclico LASSBio-873, desenhado a partir do derivado imidazo[1,2-a]piridínico zolpidem, apresenta importantes propriedades sedativas e analgésicas¹. Neste trabalho, a estratégia de simplificação molecular foi utilizada para a eleição de quatro análogos nitrados do protótipo LASSBio-873 visando avaliar a contribuição relativa de suas subunidades estruturais em protocolos farmacológicos *in vivo* de atividade sedativa e analgésica.

Resultados e Discussão

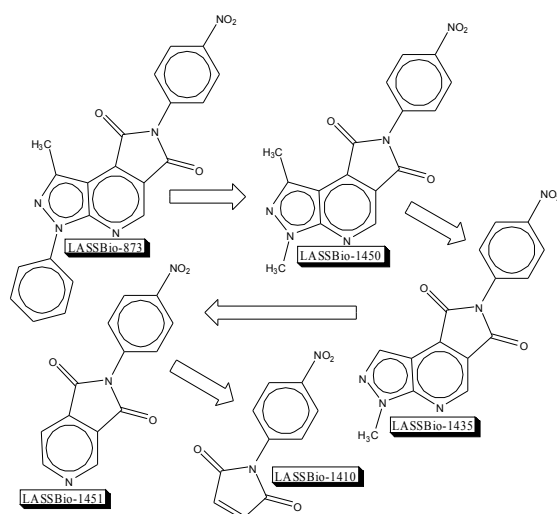


Figura 1. Derivados nitrados obtidos para o estudo de simplificação molecular de LASSBio-873.

Inicialmente, a fenila ligada em R₁ do anel pirazólico de LASSBio-873 foi substituída por uma metila gerando LASSBio-1450, em seguida, a metila em R₂ do anel pirazólico foi substituída por um hidrogênio gerando LASSBio-1435. Com a retirada sucessiva dos anéis pirazólico e piridínico foram gerados LASSBio-1451 e LASSBio-1410, respectivamente. LASSBio-1451 e LASSBio-1410 foram obtidos a partir de reação de acoplamento da *p*-nitroanilina com anidrido piridino-3,4-dicarboxílico em duas etapas (1. AcOH, 140°C, refluxo, 5h, 62%/2.

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

AcONa, Ac₂O, 75 °C, 1 h, 37%) e anidrido maléico em uma etapa (AcOH, 140 °C, refluxo, 5 h, 81%), respectivamente.

Os derivados heterotricíclicos LASSBio-873, LASSBio-1450 e LASSBio-1435 foram obtidos por reação de cicloadição entre os azadienos correspondentes e a *p*-nitromaleimida (LASSBio-1410), sem solvente, usando irradiação micro-ondas (80W) por 1,5 h à temperatura de 80 °C e em sistema aberto para favorecer a etapa de aromatização oxidativa², os rendimentos foram de 80, 60 e 60%, respectivamente.

Os novos derivados foram ensaiados por via intraperitoneal nos protocolos para avaliação da atividade motora (campo aberto) e analgésica (placa quente) em camundongos, na dose de 10 µmol/kg, usando DMSO como veículo.

Atividade motora (mov/min): 214,4 ± 18,9 (controle); 79,7 ± 25,1 (midazolam, referência); 87,6 ± 16,2 (LASSBio-873); 141,0 ± 25,8 (LASSBio-1450); 227,1 ± 22,1 (LASSBio-1435); 189,0 ± 16,8 (LASSBio-1451) e 148,0 ± 13,8 (LASSBio-1410).

Atividade analgésica (%): 7,96 ± 5,0 (controle); 97,4 ± 5,3 (morfina, referência); 91,3 ± 5,0 (LASSBio-873); 0,05 ± 0,01 (LASSBio-1450); 20,5 ± 6,7 (LASSBio-1435); 6,1 ± 3,2 (LASSBio-1451) e 2,8 ± 0,4 (LASSBio-1410).

Conclusões

A avaliação dos perfis de atividade sedativa e analgésica dos análogos estruturalmente simplificados de LASSBio-873 permitiu confirmar a importância de todas as subunidades presentes no protótipo, haja visto a marcante redução do comprometimento motor no ensaio do campo aberto e também a diminuição do percentual de atividade analgésica no ensaio da placa quente observados.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, Pensa Rio (E-26/110319/2007), IM-INOVAR (420.015/2005-1)

Menegatti, R. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 632.

²Mason, H. J. et al. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 8931.