Descoberta de LASSBio-1240 e LASSBio-1272: Protótipos analgésicos análogos conformacionalmente restritos de *N*-acilidrazonas bioativas.

Rodolfo do Couto Maia*[1,2] (PG), Leandro Louback da Silva[1] (PG), Eduardo F. Mazzeu[1] (IC), Ana Luisa P. de Miranda[1] (PQ), Eliezer J. Barreiro[1,2] (PQ), Carlos Alberto Manssour Fraga[1,2] (PQ).

*[1] LASSBio – Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – Faculdade de Farmácia e [2]Programa de Pós-graduação em Química - Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ *rodolfomaia10@ufrj.br.*

Palavras Chave: *Restrição conformacional, N-acilidrazonas (NAH), LASSBio-1240, LASSBio-1272.*

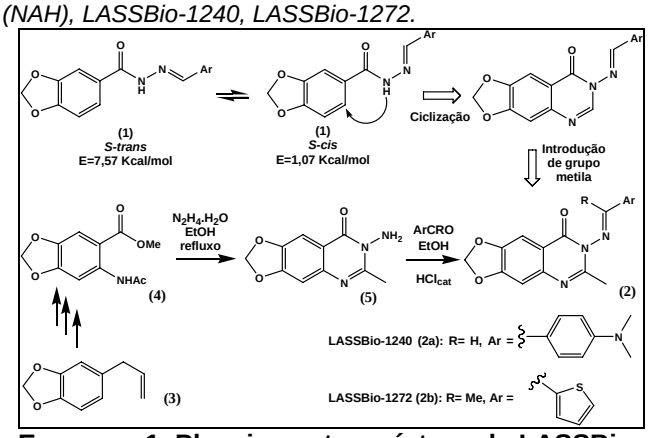
Introdução

Dentre as estratégias de modificação molecular aplicadas à otimização de um composto-protótipo, a restrição conformacional tem sido empregada com sucesso no aumento da afinidade e seletividade de um ligante pelo seu biorreceptor-alvo, sendo por esta razão, muito explorada na busca de protótipos mais potentes e eficazes. Em alguns casos o protótipo apresenta elevado grau de flexibilidade, e conformações com energias semelhantes, dificultando a caracterização de qual possa ser a bioativa. A restrição conformacional permite o planejamento de análogos que fixem determinadas conformações do protótipo, permitindo investigar-se e descobrir-se aquela bioativa. Os derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) são protótipos flexíveis que permitem o uso desta estratégia de otimização.

Resultados e Discussão

Novos derivados quinazolinônicos (**1**) foram planejados a partir de protótipos analgésicos NAH (**2**) utilizando a estratégia de restrição conformacional. Para direcionar quais ligações seriam restringidas, foram feitos estudos de modelagem molecular utilizando o programa PC Spartan Pro[1]. Primeiramente, foi feita a análise conformacional do protótipo NAH (**2**) visando definir e identificar seus aspectos conformacionais e energéticos mais relevantes. Neste caso foi observado que a diferença entre os confôrmeros mais estáveis e os menos estáveis estava na posição relativa da carbonila em relação à dupla ligação imínica, sendo que os mais estáveis apresentam a conformação *S-cis*, e os menos estáveis *S-trans*. Desta forma, os novos derivados foram planejados visando favorecer a conformação *S-cis*, através da ciclização do nitrogênio amídico da função NAH à posição 6 do sistema 1,3-benzodioxola, seguida da introdução de um grupo metila na posição 6 do novo anel quinazolinônico (**Figura 1**).

Os novos derivados quinazolinônicos (**2**) foram obtidos a partir do safrol (**3**), produto natural brasileiro abundante, pela rota sintética descrita no Esquema 1.



Esquema 1. Planejamento e síntese de LASSBio-1240 (2a) e LASSBio-1272 (2b).

A triagem farmacológica dos novos derivados (**2**) no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético, permitiu evidenciar que os compostos mais ativos *p.o.*, na dose de 100 µmol/kg, foram LASSBio-1240 (**2a**) e LASSBio-1272 (**2b**), os quais inibiram as contorções em 43 e 45,3%, respectivamente. Seus perfis antinociceptivo foram avaliados no teste da formalina[2], via *i.p.* na dose de 100 µmol/kg, usando a indometacina como padrão. Na fase neurogênica deste modelo, **2a** inibiu a nocicepção induzida pela formalina em 54,3%, **2b** inibiu em 39,8%, e o padrão não apresentou efeito significativo. Na fase inflamatória, **2a** e **2b** inibiram 85 e 95,3%, respectivamente, enquanto a indometacina inibiu a resposta algésica em 54,1%.

Conclusões

A estratégia de restrição conformacional empregada no planejamento dos novos derivados logrou sucesso, visto que LASSBio-1240 (**2a**) e LASSBio-1272 (**2b**) apresentaram destacada atividade em dois modelos de antinocicepção distintos, sendo inclusive melhores que o padrão utilizado, e também demonstraram possuir atividade por via oral.

Agradecimentos

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

[1] SPARTAN PRO; Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370. Irvine, California, EUA.
[2] Hunskar, S.; Hole, K. *Pain.* **1987**, *30*, 103.