

## PLANEJAMENTO, SEMI-SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA DE ÉSTERES DERIVADOS DA (-)-CASSINA

Poliana Calve Fossaluzza<sup>1</sup>(IC), Patrícia Carolina Nicastro<sup>1</sup>(IC), Luciana de Avila Santos (PG)<sup>2</sup>, Marcos Pivatto<sup>2</sup>(PG), Vanderlan da Silva Bolzani<sup>2</sup>(PQ), Diogo José Costa da Silva (PG)<sup>3</sup>, Gabriela Muniz de Albuquerque Melo<sup>3</sup> (IC), Yolanda Karla Cupertino da Silva<sup>3</sup>(IC) e Magna Suzana Alexandre-Moreira<sup>3</sup>(PQ), Cláudio Viegas Junior<sup>1\*</sup>(PQ)

e-mail: viegas@unifal-mg.edu.br

<sup>1</sup>LFQM – Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG

<sup>2</sup>NuBBE- Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, IQ-UNESP, Araraquara-SP

<sup>3</sup>Laboratório de Farmacologia e Imunologia da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió-AL

Palavras Chave: analgésicos, antiinflamatórios, cassina, Química Medicinal

### Introdução

A avaliação farmacológica da (-)-espectralina (**1**), um alcalóide piperidínico isolado das folhas e flores da *Senna spectabilis* (Fabaceae)<sup>1,2</sup>, revelou importante propriedade antinociceptiva (ID<sub>50</sub>=48,5 µmol/Kg), sem sinal de toxicidade em doses abaixo de 400 µmol/Kg<sup>3</sup>. Em altas doses, mostrou-se tóxico, em contraste com seu derivado 3-acetilado (**3**), que apresentou uma atividade analgésica menor, entretanto sem efeitos colaterais. Tal resultado indicou que o grupo 3-OH em **1** pode ser um grupamento toxicofórico. Em estudos mais recentes<sup>4</sup> foi descoberto que os metabólitos alcaloídicos de *S. spectabilis* ocorrem como misturas de homólogos C12 ((-)-espectralina (**1**)) e C14 ((-)-cassina (**2**), Figura 1) na proporção 7:3, de difícil separação. Sendo assim, uma mistura enriquecida em cassina (**2**) foi eleita como material de partida para a síntese de derivados ésteres, visando avaliar-se a contribuição farmacofórica de diferentes substituintes em sistemas aromáticos benzóilicos e cinamoilicos nas propriedades analgésicas e antiinflamatórias de uma nova série de candidatos a fármacos (**4**).

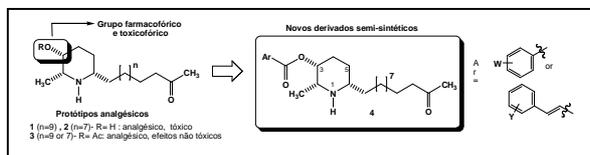


Figura 1: Novos derivados ésteres semi-sintéticos da (-)-cassina (**2**).

### Resultados e discussão

A (-)-cassina (**2**) foi isolada, purificada e submetida à reação com ácidos benzóicos e cinamoilicos de diferentes padrões de substituição, na presença de DCC/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gerando os ésteres correspondentes, com rendimento de 50-80%. A nova série de 10 ésteres derivados foi submetidos à avaliação analgésica e antiinflamatória *in vivo*, pelos ensaios de contorções abdominais induzidas

em por ácido acético, placa quente e teste de hiperalgesia induzida por formalina. Os resultados farmacológicos indicaram que os novos compostos são muito mais potentes quando comparados com o protótipo **2** (100 µmol/Kg), 5 deles inibiram acima de 93% das contorções abdominais em camundongos. No ensaio de formalina, todos os compostos testados na dose de 100 µmol/Kg demonstraram propriedades antiinflamatórias, sendo alguns mais ativos que a indometacina (36 µmol/Kg).

### Conclusão

Uma nova série de derivados semi-sintéticos foi planejada a partir do protótipo natural **2** e foi observado um incremento significativo na atividade analgésica dos novos compostos, confirmando que as mudanças propostas no grupo substituintes em C-3 do anel piperidínico de **2**, levaram a derivados mais potentes que os protótipos originais. Além disso, uma melhora na atividade antiinflamatória foi observada em alguns compostos novos, sem causar importantes efeitos tóxicos. Tais resultados incentivaram o pedido de patente para garantir a investigação desses novos compostos quanto aos seus mecanismos de ação e toxicidade. No momento, estão sendo preparados novos derivados para ampliação da série **4**, que após avaliação farmacológica deverão levar à seleção de novos candidatos a fármacos promissores.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à UNIFAL-MG, FAPEMIG, CNPq e ao Instituto do Milênio IM-INOFAR pelas bolsas concedidas e pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup>Bolzani, V.S.; Gunatilaka, A.A.L.; Kingston, D.G.I., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929.

<sup>2</sup>Viegas Jr., C. et al. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 908.

<sup>3</sup>Moreira, M.S.A. et al. *Planta Medica* **2003**, *69*, 795.

<sup>4</sup>Pivatto, M. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *6B*, 1431-1438.