

Semi-síntese e Avaliação Farmacológica de Aril-hidrazonas como Novos Candidatos a Fármacos Analgésicos e Antiinflamatórios

Camila de P. Gomes¹ (IC), Cláudio Viegas Jr.¹ (PQ), Márcia P. Veloso¹ (PQ), Maísa R. P. L. Brigagão¹ (PQ), Gabriela M. de A. Melo² (IC), Yolanda K. C. da Silva² (IC), Diogo J. C. da Silva (PG)², Magna S. Alexandre-Moreira² (PQ), Luciana de Á.nSantos³, Marcos Pivatto³ e Vanderlan da S. Bolzani³ (PQ)
*e-mail: viegas@unifal-mg.edu.br

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

²Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Maceió-AL

³NuBBE- Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, IQ - UNESP, Araraquara-SP

Palavras Chave: aril-hidrazonas, analgésicos, antiinflamatórios, cassina, química medicinal

Introdução

O estudo farmacológico de alcalóides piperidínicos isolados *Senna spectabilis* (Fabaceae)¹, levou à descoberta das propriedades analgésicas da espectralina (**1**), em mistura com a cassina (**2**)². Entretanto, não foi evidenciada atividade antiinflamatória de **1** e **2**, assim como de uma série de derivados semi-sintéticos preparados a partir de **2**. A partir destes resultados, **1** e **2** foram eleitos como modelos estruturais importantes para estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e o composto **2** majoritário, foi utilizado como matéria-prima para o planejamento de uma série de aril-hidrazonas semi-sintéticas (**3**, Fig. 1), considerando que a introdução de uma subunidade aril-hidrazônica poderia levar a novos compostos com perfil antiinflamatório potencializado.

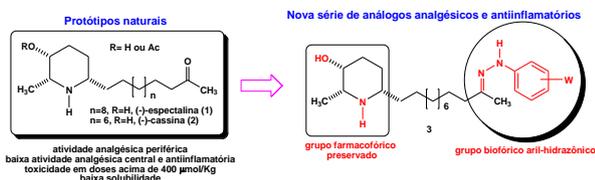


Figura 1. Planejamento de novos derivados aril-hidrazônicos a partir de **1** e **2**.

Experimental

A cassina (**2**) foi obtida do extrato etanólico das flores de *S. spectabilis*, após extração com CH₂Cl₂, seguido de extração ácido-base e purificação em coluna. A reação de **2** com aril-hidrazinas adequadamente substituídas, utilizando-se CHCl₃ como solvente e HCl concentrado como catalizador, foi a melhor condição reacional para a obtenção da nova série de piperidinil-aril-hidrazonas (**LFQM-19-27**). Após caracterização por espectrometria no IV e por RMN de ¹H e ¹³C, os novos compostos foram avaliados por ensaios *in vivo* quanto às propriedades analgésica periférica e central e atividade antiinflamatória.

Resultados e Discussão

A avaliação da atividade analgésica periférica no modelo de contorções abdominais induzidas por 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

AcOH em camundongos evidenciou 4 compostos muito ativos, **LFQM-22 a 26**, sendo que **LFQM-23** (ID₅₀= 0,12 µmol/Kg) e **LFQM-24** (ID₅₀= 0,14 µmol/Kg) foram cerca de 6x mais potentes que a dipirona (ID₅₀= 0,64 µmol/Kg) e a indometacina (ID₅₀= 0,78 µmol/Kg), utilizadas como padrão. No ensaio de hiperalgesia induzida por formalina, foi evidenciada atividade analgésica central significativa na fase neurogênica para as substâncias **LFQM-19, 21 e 26**, que não haviam sido as mais ativas no ensaio de contorções. Na fase inflamatória, os compostos mais ativos foram **LFQM-19, 20 e 27**.

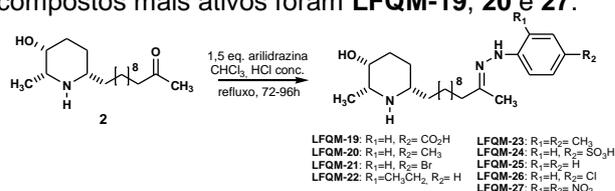


Figura 2. Piperidinil-aril-hidrazonas (**3a-i**) obtidas por semi-síntese a partir de **2**

Conclusões

Uma série de derivados aril-hidrazônicos semi-sintéticos (**LFQM-19-27**) foi obtida a partir da cassina natural **2**, em rendimentos da 45-95%. A avaliação preliminar *in vivo* e de viabilidade celular, algumas substâncias mostraram-se tóxicas, mas com alta potência analgésica, superior aos protótipos **1** e **2**. Alguns compostos também demonstraram atividade analgésica central e antiinflamatória no ensaio de formalina. No momento, a série **3** está sendo ampliada e outros ensaios estão sendo realizados para melhor avaliação do perfil farmacológico, de toxicidade e mecanismo de ação.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Probic II, IM-INOFAR e CNPq pelo auxílio financeiro e pelas bolsas concedidas.

¹ Viegas Jr., C. et al. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(5), 908-910.

² Moreira, M. S. A. et al. *Planta Medica* **2003**, 69(9), 795-799.