

## A descoberta de LASSBio-1424: Um novo derivado pirazolo[3,4-*b*]pirrolo[3,4-*d*]piridínico candidato a protótipo de fármaco sedativo.

Nailton M. Nascimento-Júnior (PG)<sup>1,2\*</sup> ([nailtonjr@iq.ufrrj.br](mailto:nailtonjr@iq.ufrrj.br)), Thaiana C. F. Mendes (PG)<sup>3,4</sup>, Daniella M. Leal (IC)<sup>3</sup>, Claudia Maria N. Corrêa (PG)<sup>3</sup>, Roberto T. Sudo (PQ)<sup>3</sup>, Gisele Zapata-Sudo (PQ)<sup>3</sup>, Eliezer J. Barreiro (PQ)<sup>1,2,3,4</sup>, Carlos A. M. Fraga (PQ)<sup>1,2,3,4</sup>

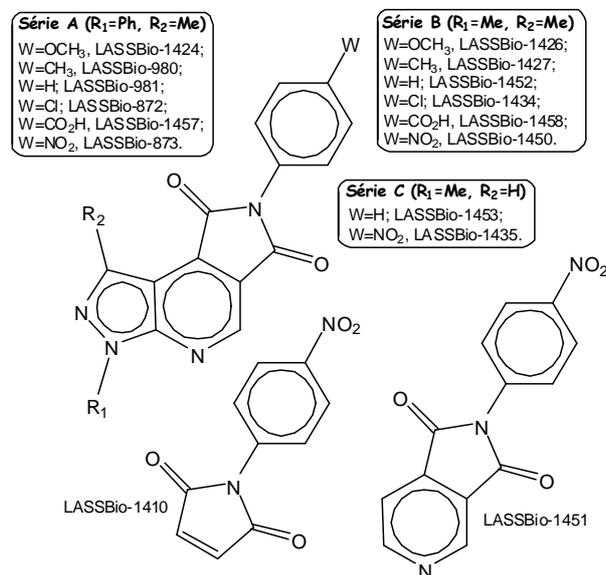
<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, UFRJ. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ. <sup>3</sup>Programa de Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ. <sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ.

Palavras Chave: sedação, derivados heterocíclicos, hetero Diels-Alder, micro-ondas, simplificação molecular.

### Introdução

Menegatti e cols' descreveram previamente o perfil analgésico e sedativo do composto-protótipo neuroativo LASSBio-873<sup>1</sup>. Neste contexto, baseando-se no padrão estrutural pirazolo[3,4-*b*]piridino[3,4-*d*]piridínico, foram planejados novos análogos com base em modificações estereoeletrônicas deste sistema heterocíclico e através da estratégia de simplificação molecular<sup>2,3</sup>. Dentre os novos compostos descobriu-se LASSBio-1424, derivado com potente e seletiva atividade sedativa.

### Resultados e Discussão



**Figura 1.** Estrutura dos 16 derivados heterocíclicos avaliados no protocolo de atividade sedativa

Os derivados das séries A, B e C foram obtidos por meio de reação de cicloadição em micro-ondas entre os azadienos correspondentes e as fenilmaleimidias funcionalizadas (80 W, 1,5 h, 80°C, sistema aberto)<sup>3</sup>. Os derivados simplificados LASSBio-1410 e LASSBio-1451 foram obtidos por meio de reações de condensação entre a *para*-nitro

alinina e os anidridos maléico e piridino-3,4-dicarboxílico, respectivamente (AcOH, refluxo)<sup>3</sup>.

A atividade sedativa de todos os derivados foi avaliada no ensaio do campo aberto na dose de 10 µmol/kg utilizando-se DMSO como veículo<sup>3</sup>. Dentre os 16 derivados foi observado que LASSBio-1424 (108,6 ± 14,9 mov/min) mostrou-se estatisticamente equivalente a LASSBio-873 (87,6 ± 16,2 mov/min) em relação ao perfil de atividade sedativa, além de apresentar solubilidade mais adequada para a realização dos ensaios farmacológicos. O valor controle foi 214,4 ± 18,9 mov/min. O composto de referência midazolam foi administrado na dose de 2 mg/kg apresentando 79,7 ± 25,1 mov/min.

Estudos do mecanismo de ação da atividade sedativa de LASSBio-1424, utilizando-se o antagonista não-seletivo atropina, mostraram que assim como LASSBio-873, o novo derivado também promove o efeito sedativo pela provável modulação de receptores muscarínicos. Em seguida, investigou-se a possível atividade analgésica de LASSBio-1424 no ensaio da placa quente na dose de 10 µmol/kg utilizando-se DMSO como veículo. Neste caso, observou-se que o composto LASSBio-1424 não apresentou atividade analgésica, ao contrário do derivado LASSBio-873, que apresenta efeito analgésico pela modulação da via opioide<sup>1</sup>.

### Conclusões

A avaliação do perfil de atividade sedativa dos derivados permitiu-nos identificar o novo protótipo LASSBio-1424, o qual atua pela modulação da via muscarínica de forma seletiva, visto que não foi observada atividade analgésica para este derivado, como foi observado para LASSBio-873.

### Agradecimentos

CNPq, CAPES, INCT (Projeto CNPq 573.564/2008-6).

<sup>1</sup> Menegatti, R. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 632.

<sup>2</sup> Nascimento-Jr, N. M. *et al. 32<sup>a</sup> RASBQ*, **2009**.

<sup>3</sup> Nascimento-Jr, N. M. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 74.