

Derivados Arilidrazônicos da (-)-cassina: Descoberta e Otimização de Novos Candidatos a Fármacos Analgésicos e Anti-inflamatórios

Camila de P. Gomes¹ (IC), Cláudio Viegas Jr.^{1*} (PQ), Márcia P. Veloso¹ (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 A. Santos³, Marcos Pivatto³ e Vanderlan da S. Bolzani³ (PQ), Samuel N. P. Lima⁴ (PG), Gérsika B. Santos⁴ (IC), Maísa R. P. L. Brigagão⁴ (PQ)

*Claudio.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

⁴Laboratório de Bioquímica, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG

Palavras Chave: arilidrazonas, analgésicos, anti-inflamatórios, química medicinal, planejamento de fármacos

Introdução

O estudo fitoquímico de *Senna spectabilis* (Fabaceae) revelou a (-)-cassina (**1**) e a (-)-espectalina (**2**) como os alcalóides majoritários nos extratos das flores e dos frutos da planta.¹ A avaliação farmacológica de **2** revelou suas propriedades analgésicas, porém sem efeitos anti-inflamatórios significativos. Alguns estudos na literatura têm relatado acil- e arilidrazonas de diversos padrões moleculares como importantes grupos farmacofóricos e auxofóricos para o desenho de novos compostos anti-inflamatórios.² A busca por novos fármacos analgésicos e anti-inflamatórios com perfil molecular inovador e de fácil acesso, levou ao planejamento de derivados semi-sintéticos da (-)-cassina, pela introdução de um grupamento arilidrazona na cadeia lateral de **1**. Em comunicação anterior³ foi descrita a obtenção de uma série de 9 piperidinil-arilidrazonas (LFQM 19-27, Fig. 1), cuja avaliação farmacológica demonstrou um importante aumento do efeito analgésico, superando o protótipo original **2**, além de da observação de propriedades anti-inflamatórias não observadas para **2**.

Resultados e Discussão

Este conjunto de resultados motivou o aprofundamento dos estudos de relação estrutura-atividade, além de estudos bioquímicos e farmacológicos adicionais, buscando informações a cerca do(s) mecanismo(s) de ação e toxicidade. Outros 6 derivados arilidrazônicos (LFQM-59-64, Figura 1) foram preparados e submetidos à avaliação analgésica e anti-inflamatória. Paralelamente, os compostos LFQM-19, 20, 24 e 27, foram submetidos a estudos de viabilidade celular e do efeito sobre o "burst" oxidativo em neutrófilos inflamatórios visando à avaliação de citotoxicidade e de possíveis mecanismos de ação envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios observados. O ensaio de reação com MTT indicou que somente os compostos LFQM-19 e 20 interferiram significativamente na viabilidade celular.

A avaliação do efeito sobre o *burst* oxidativo em neutrófilos inflamatórios, característicos da fase aguda da inflamação, demonstrou que as substâncias LFQM-24 e 27 inibiram significativamente o complexo NOX2 ($24,92 \pm 9,49\%$ e $25,62 \pm 8,22\%$ respectivamente), em relação ao controle.

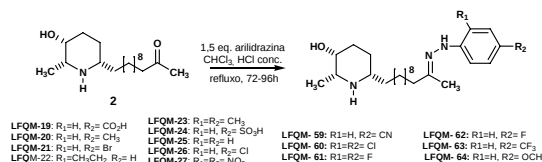


Figura 1. Piperidinil-arilidrazonas obtidas por semi-síntese a partir de **2**.

Conclusões

Uma série de 15 novos derivados arilidrazônicos foram obtidos a partir da cassina natural **1**, com rendimentos de 45-97%. As substâncias LFQM-19-27 foram avaliadas *in vivo* demonstrando efeitos analgésico e anti-inflamatório superiores ao protótipo original **2**; outros 6 derivados estão sob estudo farmacológico (LFQM 59-64), cujos resultados serão úteis à racionalização dos dados de relação estrutura-atividade, além da seleção do(s) derivados com perfil farmacológico otimizado. Dentre os compostos com melhor perfil anti-inflamatório obtidos até o momento, LFQM-19 e 20, mostraram-se citotóxicos, interferindo na viabilidade celular, enquanto que LFQM-24 e 27, foram capazes de inibir o complexo NOX2 em neutrófilos inflamatórios sem efeitos citotóxicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem FAPEMIG, INCT-INOVAR e INCT-INOVAR pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas.

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

² Silva, G. A.; Costa, L. M. M.; Brito, F. C. F.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3149.

³ C.P. et al. "Semi-síntese e Avaliação Farmacológica de Arilidrazonas como Novos Candidatos a Fármacos Analgésicos e Anti-inflamatórios", (MD-075), 32^a RASBQ, Fortaleza-CE, 2009.