

Avaliação do perfil analgésico e anti-inflamatório de novos éteres de oximas, planejados a partir do eugenol.

Rodrigo César da Silva^{1*} (PG); André Victor Pereira¹ (IC); Fabiana Cardoso Vilela² (PG); Alexandre Giusti-Paiva² (PQ); Marcia Paranho Veloso¹ (PQ).

*e-mail: rcsquimica@gmail.com

¹ Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Instituto de Ciências Farmacêuticas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG

² Laboratório de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biomédicas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG.

Palavras Chave: *Inflamação, síntese, éteres de oximas*

Introdução

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido usado por décadas para o tratamento de processos inflamatórios crônicos. Entretanto, alguns AINEs apresentam efeitos colaterais graves como lesões gástricas e cardiovasculares. Sendo assim, fica evidente a necessidade de se buscar novos compostos que apresentem menores efeitos colaterais, mas mantendo a eficácia. Éteres de oximas têm sido amplamente relatados por apresentarem amplo perfil farmacológico, como analgésico, anti-inflamatório, antimicrobiano, entre outras. Neste contexto, visamos a síntese e avaliação farmacológica de novos éteres de oxima, que possuem este grupo funcional como elemento espaçador de sistemas aromáticos, resultando em um padrão típico de fármacos anti-inflamatórios.

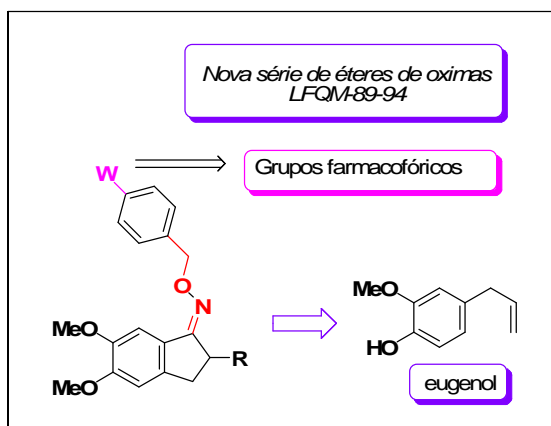


Figura 1: Planejamento da nova série de oximas

Resultados e Discussão

Em uma abordagem sintética convergente, os novos éteres de oximas foram obtidos em 6 etapas sintéticas com rendimentos globais na faixa de 23% a 27%. Todos os intermediários e os produtos finais foram caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionais (IV, GC-MS, RMN de ¹H e ¹³C). Nos ensaios farmacológicos preliminares em camundongos, todos os compostos foram avaliados

nas concentrações de 100 µmol/Kg⁻¹. No ensaio de nocicepção induzida por formalina, 3 dos 6 compostos apresentaram perfis analgésicos e anti-inflamatórios. Na fase analgésica (1ª fase), os derivados **LFQM-90** e **LFQM-93** inibiram **70,5%** e **59,5%** da dor, respectivamente. Na fase inflamatória (2ª fase), os derivados **LFQM-89**, **LFQM-90** e **LFQM-93** apresentaram inibição de **86%**, **61,5%** e **97,2%** respectivamente, sendo este último mais ativo que a indometacina, fármaco utilizado como referência. Já no ensaio de inibição do edema de pata induzida por carragenina, os compostos **LFQM-92**, **LFQM-93** e **LFQM-94** foram os mais ativos da série com percentuais de inibição do edema na 3ª hora (efeito máximo da carragenina) de **72,9%**, **59,6%** e **60,9%** respectivamente.

Conclusões

Uma nova série de éteres de oximas foi preparada com bons rendimentos globais e apresentaram excelente atividade analgésica e anti-inflamatória *in vivo*. Estudos futuros permitirão investigar o mecanismo de ação e toxicidade destes compostos, o que permitirá a escolha de um novo protótipo a fármaco anti-inflamatório.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao PPGQ-UNIFAL, a UFRRJ pelos espectros de RMN, a FAPEMIG, CNPq, FINEP e INCT-INOVAR.

¹Frolov, R. V; Slaughter, M. M; Singh, S; Neuroscience. 2008, 154, 1525-1532.

² Ushiyana, S. et al; European Journal Pharmacology, 2008, 578; 76-86.

³ El-Gamal, M. I; et al; European Journal Medicinal Chemistry, 2010, 45, 1403-1410.

⁴ Ramalho, T. C, et al; Journal Expert Opinion. 2009, 19, 1-36.

⁵ Karabatsos, G. J; HIS, N. Tetrahedron, Vol. 23, No. 3, p. 1079-1091,