

Novos derivados *N*-acilidrazônicos candidatos a fármacos úteis no tratamento da hipertermia maligna.

Marlon Daniel Lima Tonin^{1,2} (PG)*, Carlos Alberto Manssour Fraga^{1,2} (PQ)

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio[®]), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa postal 68024, RJ 21944-970, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal – Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ.

*dtonin@gmail.com

Palavras Chave: Hipertermia maligna, *N*-acilidrazonas, dantroleno, receptores de rianodina.

Introdução

A hipertermia maligna (HM) é uma doença farmacogenética do músculo esquelético, desencadeada por anestésicos gerais halogenados, principalmente. A HM é caracterizada por febre, taquicardia, rigidez muscular, taquipnéia e cianose, decorrentes de um descontrole na atividade dos canais de cálcio¹. O dantroleno sódico (1) (Figura 1A), único medicamento disponível para combater a HM, tem ação direta no músculo esquelético, estabilizando a conformação fechada dos receptores RYR1² (Figura 1B).

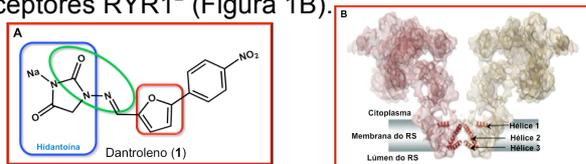
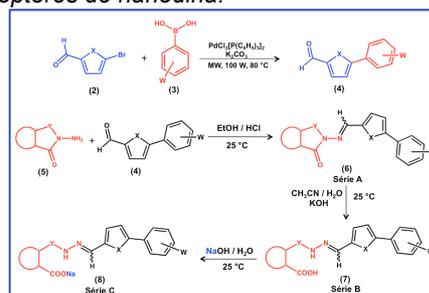


Figura 1A: Estrutura do dantroleno (1). **Figura 1B:** receptor de rianodina.

Ao avaliar a atividade de LASSBio-129 e análogos obtidos por sua hibridização molecular com o dantroleno, Rodrigues² demonstrou a importância farmacofórica do anel imidazolidinodioníco, presente no dantroleno, para a atividade relaxante muscular. Neste contexto, estão descritos neste resumo o planejamento e síntese e a avaliação farmacológica de novos análogos ao dantroleno, obtidos por modificações estruturais em LASSBio-1216, descrito originalmente por Rodrigues².

Resultados e Discussão

Os aldeídos intermediários foram obtidos por condensação de Suzuki entre 5-bromo-2-furaldeído (2) e o ácido fenilborônico substituído (3), obtendo-se o aldeído correspondente em rendimentos superiores a 85%. Os compostos-alvo da série A foram obtidos pela reação de condensação, em meio ácido, do grupamento amino terminal da hidrazida cíclica (5). Os derivados da série B foram preparados através de hidrólise do anel lactâmico dos correspondentes compostos da série A em meio básico. Em solução aquosa equimolar de NaOH, os derivados da série B deram origem aos respectivos sais sódicos da série C. (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese dos análogos estruturais de LASSBio-1216.

Os compostos da série A, foram obtidos com rendimentos superiores a 90% e pureza acima de 98% (CLAE), apresentaram baixa solubilidade em água. Os derivados ácidos da série B, obtidos com rendimentos acima de 70 e pureza acima de 98% (CLAE), se mostram mais hidrofílicos. O perfil de solubilidade dos compostos da série C foi melhor em relação ao dantroleno sódico. Em modelo de contratura muscular do músculo EDL de ratos³, LASSBio-1729 apresentou-se tão eficaz quanto o fármaco.

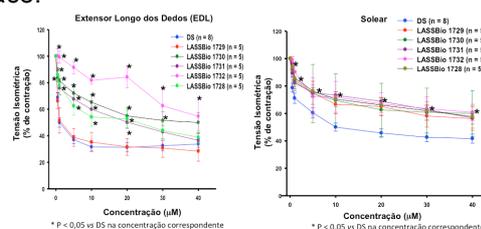


Gráfico 1. Inibição da contratura muscular do músculo EDL e solear de ratos.

Conclusões

A metodologia sintética se mostrou reprodutível permitindo a obtenção de produtos com elevados rendimentos e graus de pureza. LASSBio-1728, 1729 e 1731 são promissores protótipos a serem otimizados.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, INCT-INOFAR

¹Kobayashi, S. *et al.* J. Biol. Chem. **2005**, 280: 6580-6587.

²Rodrigues, A.P.C. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – IQ-UFRJ, **2008**.

³Sudo, R. T. *et al.* Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. **2007**, 102: 308-316.