

Artigo

Modificações Estruturais na (-)-Cassina e LASSBio-767: Estratégias para a Descoberta e Otimização de Novos Candidatos a Fármacos

Viegas Jr., C.;* Nicastro, P. C.; Fossaluzza, P. C.; Gomes, C. P.; Santos, L. A.; Bolzani, V. S.; Pivatto, M.; da Silva, D. J. C.; Melo, G. M. A.; da Silva, Y. K. C.; Alexandre-Moreira, M. S.; da Costa, R. S.; Areas, T. F. M.; Castro, N. G.

Rev. Virtual Quim. RJ, 2009, 1 (2), 117-127. Data de publicação na Web: 16 de Abril de 2009

<http://www.uff.br/RVQ>

Structural Modifications in (-)-Cassine and LASSBio-767: Strategies for the Discovery and Optimization of New drug Candidates

Abstract: This paper briefly presents some examples of the application of structural modification in (-)-cassine (**1**) and its derivative **LASSBio-767**, besides molecular hybridization and molecular simplification of prototype lead compounds as valuable strategies in Medicinal Chemistry in the search for new bioactive and innovative chemical entities.

Keywords: Medicinal Chemistry; drug design; analgesic; anti-inflammatory; acetylcholinesterase inhibitors; Alzheimer's disease

Resumo

Este artigo apresenta brevemente alguns exemplos da aplicação da modificação estrutural sobre a (-)-cassina (**1**) e seu derivado **LASSBio-767**, além da hibridação molecular e simplificação molecular de compostos-protótipo como valiosas estratégias em Química Medicinal na busca por novas entidades químicas bioativas e inovadoras.



Palavras-chave: Química Medicinal; planejamento de fármacos; analgésicos; anti-inflamatórios; inibidores de acetilcolinesterase; doença de Alzheimer

*Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal (LFQM), Universidade Federal de Alfenas, Departamento de Ciências Exatas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, nº 700, 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

E-mail para correspondência: viegas@unifal-mg.edu.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090014](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090014)

Rev. Virtual Quim. | Vol 1 | No. 2 | 117-127 |

Modificações Estruturais na (-)-Cassina e LASSBio-767: Estratégias para a Descoberta e Otimização de Novos Candidatos a Fármacos

Claudio Viegas Jr.,^{*a} Patrícia C. Nicastro,^a Poliana C. Fossaluzza,^a Camila de P. Gomes,^a Luciana de A. Santos,^b Vanderlan da S. Bolzani,^b Marcus Pivatto,^b Diogo J. C. da Silva,^c Gabriela M. de A. Melo,^c Yolanda K. C. da Silva,^c Magna S. Alexandre-Moreira,^c Rodrigo S. da Costa,^d Tatiana de F. M. A. Areas,^d Newton G. de Castro^d

^a Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal (LFQM), Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas, 37130-000, Alfenas, MG, Brasil

^b Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuBBE), Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, 14800-900, Araraquara, SP, Brasil

^c Laboratório de Farmacologia e Imunidade (LaFI), Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Alagoas, 57020-720, Maceió, AL, Brasil

^d Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21944-910, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

*viegas@unifal-mg.edu.br

Recebido em 16 de fevereiro de 2009

1. Introdução

2. Resultados e Discussão

2.1. Isolamento do material de partida e semi-síntese das séries **5**

2.2. Avaliação farmacológica da série de ésteres (**5**) derivados da cassina (**1**)

2.3. Semi-síntese e avaliação farmacológica da série de aril-hidrazonas (**6**) derivadas da cassina (**1**)

2.4. Planejamento e síntese de novos inibidores de acetilcolinesterase *N*-benzil-piperidínicos (**8**)

2.5. Avaliação da atividade inibitória de acetilcolinesterase da série **8**

3. Considerações Finais

1. Introdução

Os produtos naturais (PNs) tiveram participação fundamental no desenvolvimento das civilizações, sendo fonte de alimentos, vestuário, ferramentas, adornos, combustíveis e medicamentos desde tempos remotos.¹⁻⁹ Durante muito tempo, a biodiversidade vegetal foi a principal alternativa para a cura de enfermidades, sendo ainda hoje a base da medicina tradicional em muitos países como Índia, China e

Japão.^{1,10-12} A química de produtos naturais, que acompanhou o desenvolvimento da química orgânica moderna ocupando-se do estudo químico, identificação e elucidação estrutural de metabólitos secundários em plantas e animais, hoje desempenha papel indiscutível na validação científica e na regulamentação terapêutica dos produtos de origem natural e na bioprospecção de novos fármacos, identificando, isolando, quantificando e avaliando

farmacologicamente os princípios ativos em matrizes naturais.

Em consequência ao grande desenvolvimento da Medicina e da Química Orgânica, dentre tantos outros, observados após a Segunda Guerra Mundial, a indústria farmacêutica mundial passou a valorizar e investir em substâncias de origem sintética, o que acarretou em acentuado declínio no interesse por pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos de origem natural. Entretanto, após anos de investimento maciço na química sintética, nas últimas duas décadas, tem-se observado uma diminuição crescente no número de novas entidades químicas (NEQs) que chegaram ao mercado farmacêutico, o que tem sido um dos grandes fatores para a revalorização dos PNs.^{1,10-12} Neste período, surgiu a Química Combinatória (QC) e o *High Throughput Screening* (HTS) que, numa expectativa inicial, seriam estratégias revolucionárias capazes de fornecer, em curto intervalo de tempo, uma quimiodiversidade comparável à química da natureza e propiciar a descoberta de novos fármacos.¹ A despeito da aposta inicial e dos investimentos que a sucederam, a QC não foi capaz de grandes avanços na descoberta de novas entidades químicas bioativas (NEQB), visto que somente em 2005 chegou ao mercado o sorafenibe, um fármaco antineoplásico, única entidade química nova descoberta e aprovada a partir de estudos de Química Combinatorial.¹²⁻¹³

Neste contexto, a natureza como fonte inigualável de diversidade química, capaz de construir moléculas de alta complexidade estrutural, com absoluta quimio, regio e estereosseletividade, continua a desafiar a capacidade criativa do homem e, novamente, passou a desempenhar papel indispensável na Química Medicinal Moderna, seja como fonte de produtos acabados ou de matéria-prima, seja como fonte de inspiração ao planejamento racional de novos fármacos.

Como parte de um amplo projeto de bioprospecção de novos fármacos a partir de plantas presentes em biomas brasileiros, *Senna spectabilis* (sin. *Cassia spectabilis*, Fabaceae) foi selecionada para estudos fitoquímicos, focando principalmente alcalóides piperidínicos produzidos em abundância em suas folhas, frutos, sementes e flores. Nas flores desta planta foi encontrada uma alta concentração da (-)-cassina (**1**) e da (-)-espectralina (**2**), duas substâncias homólogas de difícil separação, que diferem somente em duas unidades metilênicas na cadeia carbônica lateral (Figura 1).¹⁴⁻¹⁶ Estudos farmacológicos revelaram que estas substâncias apresentaram atividade antinociceptiva significativa nos ensaios de contorções abdominais ($IC_{50} = 48,5$ *Rev. Virtual Quim.* | Vol 1 | |No. 2 | |117-127 |

$\mu\text{mol/kg}$) e de nociceção induzida por capsaicina ($28,8 \mu\text{mol/kg}$),^{17,18} sem propriedades anti-inflamatórias relevantes. Estudos da relação estrutura-atividade antinociceptiva de uma série de análogos de **1** e **2**, levaram à identificação do grupo hidroxila ligado ao núcleo piperidínico como um provável grupamento toxicofórico, uma vez que o acetato **4** não apresentou os efeitos tóxicos observados para **1** e **2**.¹⁸ Em outro trabalho, a (-)-feruloil-cassina (**3**), isolada dos frutos desta planta demonstrou moderada capacidade antioxidante e inibitória seletiva da PGHS-1, em ensaios *in vitro*.¹⁹

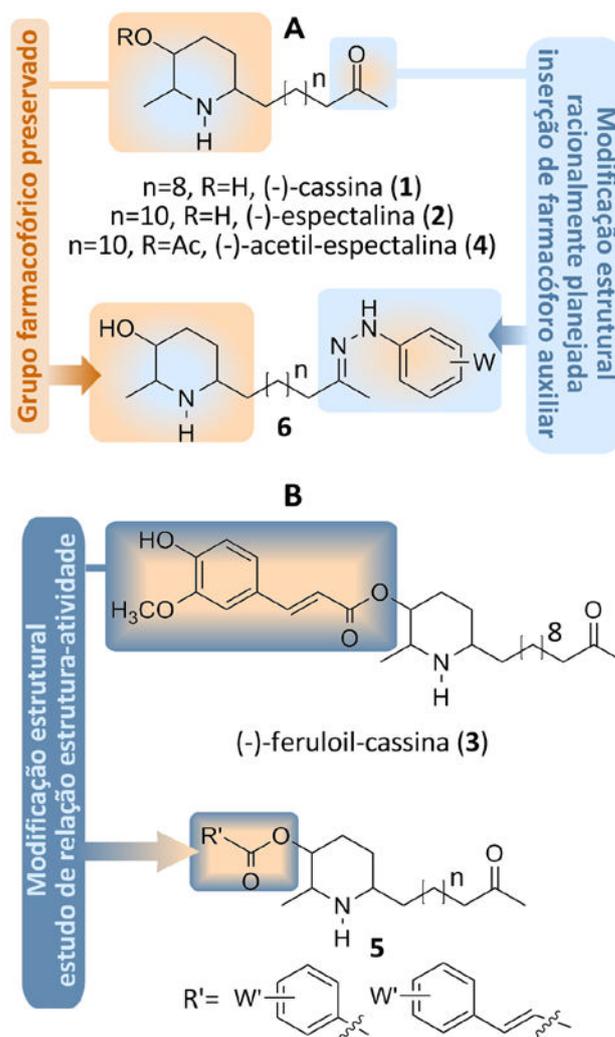


Figura 1. Planejamento de novos análogos a partir de alcalóides piperidínicos de *S. spectabilis*

A busca por novos agentes úteis ao tratamento da Doença de Alzheimer (DA) levou-nos a investigar o acetato **4** como um possível inibidor da acetilcolinesterase (AChE), enzima-chave na fisiopatologia da DA e que tem como função a hidrólise de acetilcolina nas fendas sinápticas. Uma análise minuciosa da estrutura de **4** levou-nos à

identificação de uma “subunidade acetilcolina” internalizada no anel piperidínico e que poderia ser explorada como subunidade de reconhecimento molecular para inibição da AChE. A síntese de alguns derivados da mistura de **1** e **2**, levou à identificação de **LASSBio-767** e **LASSBio-822** como novos inibidores de AChE (IAChE), bastante ativos, seletivos e pouco tóxicos.²⁰⁻²²

Diante destes resultados, decidimos investigar novas séries de derivados racionalmente planejados por modificação estrutural de **1**, **3**, **LASSBio-767** e do donepezil (**7**), um fármaco anticolinesterásico comercial, como novos candidatos a fármacos analgésicos e anti-inflamatórios (séries **5** e **6**) e inibidores de acetilcolinesterase (série **8**).

Em uma abordagem simples, a série **5** seria constituída por ésteres cinamoílicos e benzoílicos, buscando explorar o efeito de grupos aromáticos na posição C-3 do anel piperidínico no incremento de propriedades anti-inflamatórias, mantendo o efeito analgésico original. Em outra estratégia, buscando

explorar o efeito observado em inúmeras acil e aril-hidrazonas descritas na literatura,²³⁻³⁰ foi planejada a série **6** de novos derivados aril-hidrazônicos de **1**, mantendo a subunidade hidroxipiperidínica intacta (Figura 1).

A partir de uma análise criteriosa da estrutura molecular de **LASSBio-767** e do donepezil (**7**), uma nova série de substâncias *N*-benzil-piperidínicas (**8**) foi planejada, numa abordagem baseada em simplificação e hibridação moleculares (Figura 2). Estas substâncias, estruturalmente mais simples por conterem menos centros estereogênicos, mantendo a unidade farmacofórica *N*-benzil-piperidínica de **LASSBio-767** e de **7**, seriam estudadas quanto à relação estrutura-atividade de substituintes de diferentes naturezas eletrônicas e estéricas na subunidade benzílica, podendo levar à identificação de novos candidatos a fármacos IAChE, mais facilmente acessíveis e com padrão estrutural inovador.

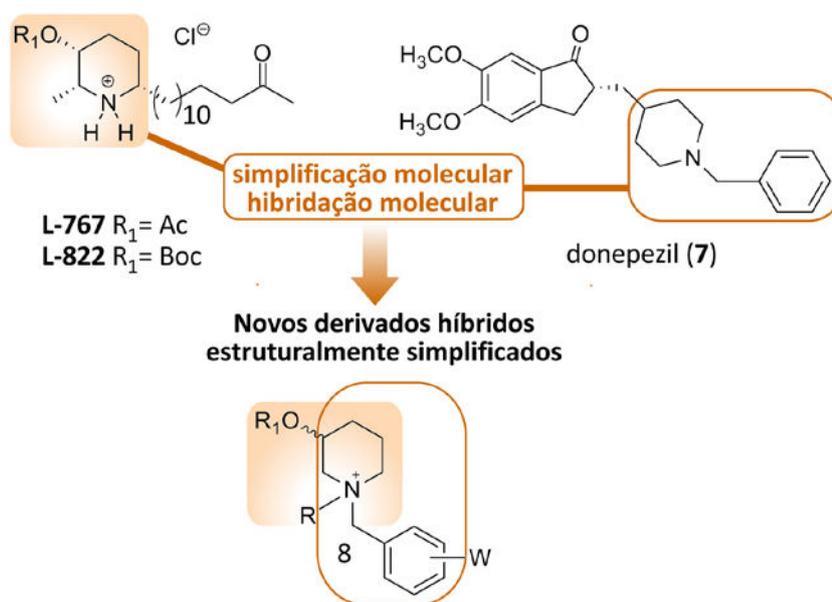


Figura 2. Planejamento de novos análogos IAChE por simplificação e hibridação molecular a partir das estruturas **LASSBio-767** e donepezil (**7**)

2. Resultados e discussão

2.1. Isolamento do material de partida e semi-síntese das séries **5**

As flores de *S. spectabilis* (Fabaceae) foram coletadas na região de Araraquara e Ribeirão Preto-SP e submetidas à extração em etanol e fracionamento¹⁴ para fornecer uma mistura de cassina (**1**, 70%) e 120

espectralina (**2**, 30%), material de partida comum à semi-síntese das novas séries **5** e **6**.

Esta mistura, arbitrariamente chamada de **1**, foi então convertida nos ésteres benzoílicos e cinamoílicos (série **5**) correspondentes por reação com os respectivos ácidos benzoílicos e cinâmicos funcionalizados, na presença de DCC, em rendimentos de 27-80% (Figura 3, Tabela 1).

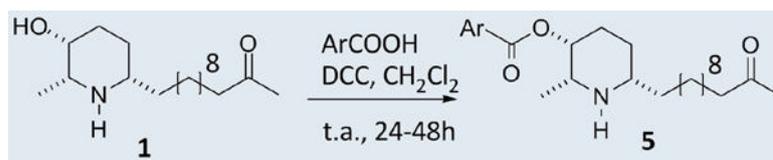


Figura 3. Rota sintética para a preparação dos ésteres (5) derivados de 1

Tabela 1. Dados estruturais e de rendimento dos ésteres aromáticos (série 5) derivados da cassina (1)

Substância	Ar	Rend. (%)
LFQM-29		80
LFQM-30		74
LFQM-31		73
LFQM-32		27
LFQM-33		34
LFQM-35		56
LFQM-36		27

2.2. Avaliação farmacológica da série de ésteres (5) derivados da cassina (1)

A avaliação farmacológica dos ésteres da cassina, **LFQM-29-33**, **LFQM-35** e **36**, no modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético (AcOH), revelou alta atividade antinociceptiva periférica para todas as substâncias testadas na dose de 100 $\mu\text{mol/kg}$ administradas por via intraperitoneal (i.p.), superando a dipirona utilizada como padrão (Figura 4), destacando-se as mais ativas **LFQM-29**, **30**, **32** e **33**, que inibiram quase totalmente a resposta nociceptiva neste modelo.

Numa análise preliminar, grupos mais eletronegativos e volumosos nas posições 3 e 4 do sistema benzóico ou cinamoílico parecem estar associados a uma diminuição da atividade antinociceptiva, conforme observado para substâncias substituídas por grupos oxigenados, como 4-hidroxicinamoíla (**LFQM-32**), 3,4-di-hidroxi-cinamoíla (**LFQM-35**) e 3,4-metilenodióxi-cinamoíla (**LFQM-36**), além de 4- NO_2 -benzoíla (**LFQM-31**). Por outro lado, na ausência de grupos substituintes eletronegativos ou na presença de um substituinte menos eletronegativo e melhor doador de densidade eletrônica ao sistema aromático, a atividade aumenta consideravelmente, conforme evidenciado para **LFQM-33** (cinamoíla) e **LFQM-29** (4- NH_2 -benzoíla), as substâncias mais ativas da série.

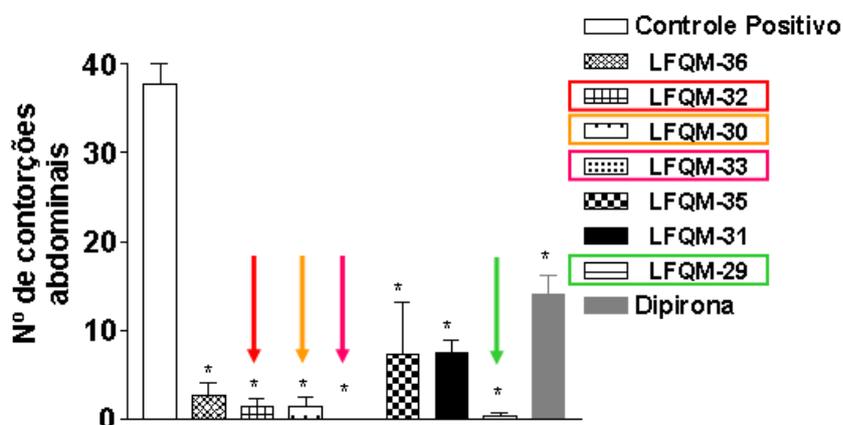


Figura 4. Efeito da dipirona (30 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) e dos ésteres benzóicos e cinâmicos derivados da cassina (100 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) no ensaio de contorções abdominais induzidas por AcOH. (* $p < 0,05$ teste ANOVA t de Student)

Na avaliação da atividade antinociceptiva pelo ensaio de hiper-nocicepção induzida por formalina

intraplantar (Figura 5), um modelo que permite avaliar nocicepção relacionada ao processo

inflamatório,³¹⁻³³ os resultados mostram que não foi possível observar atividade antinociceptiva na fase inicial (neurogênica). Por outro lado, na fase tardia (inflamatória), as substâncias **LFQM-31**, **LFQM-33** e **LFQM-35**, demonstraram propriedades

antinociceptivas significativas, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório, cuja potência ainda não foi determinada, apesar de serem menos ativas que a indometacina utilizada como controle.

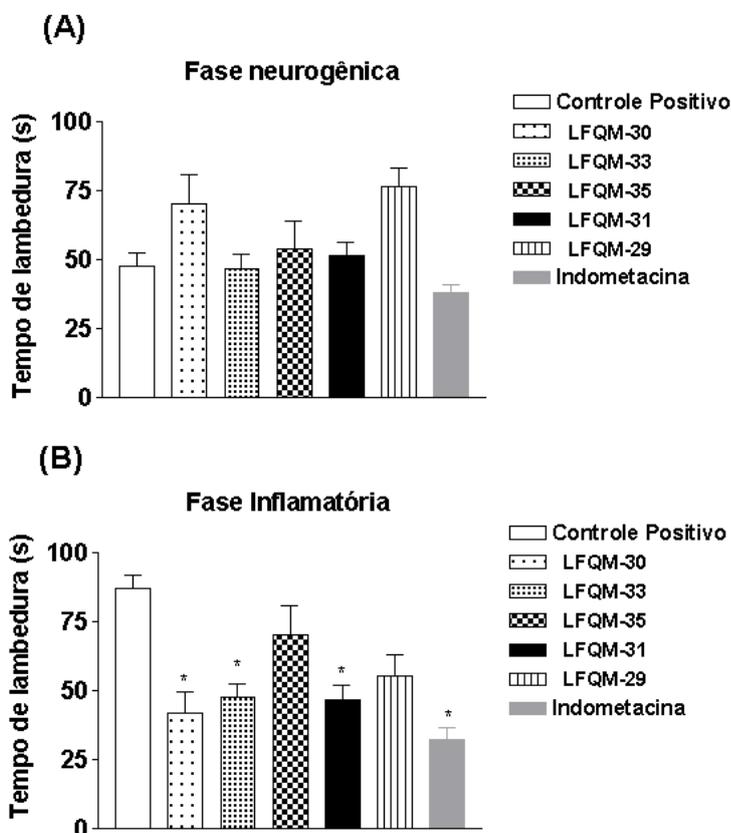


Figura 5. Efeito da indometacina (100 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) e ésteres benzóicos e cinâmicos da cassina (100 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) em ensaio de hipernociceção plantar induzida por formalina. (* $p < 0,05$ teste ANOVA t de Student)

Estes resultados indicaram que a modificação realizada na subunidade 3-hidroxi-piperidínica da cassina (**1**) pela introdução de grupamentos aromáticos funcionalizados resultou em incrementos expressivos tanto da atividade antinociceptiva periférica, como da possível atividade anti-inflamatória, quando comparados ao protótipo original (**1**).

2.3. Semi-síntese e avaliação farmacológica da série de aril-hidrazonas (**6**) derivadas da cassina (**1**)

A série de aril-hidrazonas (**6**) foi obtida a partir da reação da cassina (**1**) com arilhidrazinas funcionalizadas, em meio ácido, em rendimentos de 33-95% (Figura 6, Tabela 2).

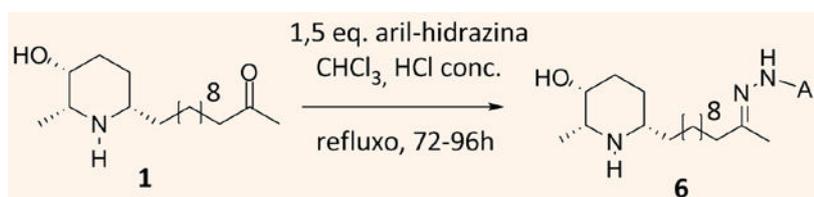


Figura 6. Rota sintética para preparação das aril-hidrazonas (**6**) derivados da cassina (**1**)

Tabela 2. Dados estruturais e de rendimento de aril-hidrazonas (**6**) derivadas da cassina (**1**)

Substância	Ar	Rend. %
LFQM-19		43
LFQM-20		33
LFQM-21		46
LFQM-22		88
LFQM-23		73
LFQM-24		95
LFQM-25		72
LFQM-26		60
LFQM-27		92

A avaliação da atividade antinociceptiva periférica no modelo de contorções abdominais das aril-hidrazonas **LFQM-19** a **27** (Tabela 3), demonstrou que todos os derivados aril-hidrazônicos foram mais ativos que o protótipo **1** ($DI_{50} = 48,5 \mu\text{mol/kg}$) tendo sido identificadas cinco aril-hidrazonas muito ativas, **LFQM-20**, **22**, **23**, **24** e **26**. **LFQM-20** ($DI_{50} = 4,95 \mu\text{mol/kg}$) e **LFQM-24** ($ID_{50} = 0,14 \mu\text{mol/kg}$) foram altamente potentes, superando em cerca de 10^5 e 10^6 vezes, respectivamente, a dipirona ($DI_{50} = 0,64 \mu\text{mol/kg}$) e a indometacina ($DI_{50} = 0,78 \mu\text{mol/kg}$), utilizadas como padrões (Tabela 3); mesmo as substâncias menos ativas da série, **LFQM-19** e **25**, superaram em mais de 3,6 vezes a cassina (**1**).

A análise preliminar da relação estrutura-atividade apontou para uma relação direta entre a potência observada e a presença de grupos substituintes hidrofóbicos nas posições 2 e 4 do anel fenila, conforme observado para **LFQM-20** ($ID_{50} = 4,95 \mu\text{mol/kg}$), **LFQM-22** ($DI_{50} = 1,9 \mu\text{mol/kg}$) e **LFQM-23** ($ID_{50} = 0,12 \mu\text{mol/kg}$). A introdução de um grupo metila na posição 2, como na substância **LFQM-23**, levou a uma diminuição do efeito antinociceptivo, que diminuiu ainda mais quando o grupo substituinte foi

etila (**LFQM-22**), evidenciando a influência negativa do aumento do volume do substituinte naquela posição. Dentre os análogos **LFQM-19**, **21**, **26** e **27**, foi observado que a presença de grupos eletronegativos, como COOH, Br, Cl e NO₂, respectivamente, levou a uma diminuição acentuada da atividade antinociceptiva, sendo que os menos ativos foram as substâncias com os grupos substituintes mais eletronegativos. Apesar deste efeito, a substância **LFQM-24**, com substituinte 4-SO₃H, foi a mais potente da série, demonstrando possíveis atributos especiais para o grupo sulfonila, e que não apenas efeitos eletrônicos e estéricos podem estar associados à potência antinociceptiva periférica desta classe de substâncias.

Tabela 3. Potência e eficácia dos derivados aril-hidrazônicos (i.p.) e da dipirona (i.p.) no ensaio de contorções abdominais induzido por ácido acético^a

Substância	DI_{50}^c	Efeito máximo (%)
Dipirona	$0,64 \mu\text{mol/Kg}^b$	97
Indometacina	$0,78 \mu\text{mol/Kg}^b$	90
LFQM-19	$13,81 \mu\text{mol/Kg}^b$	94
LFQM-20	$4,95 \mu\text{mol/Kg}^b$	87
LFQM-21	$8,22 \mu\text{mol/Kg}^b$	100
LFQM-22	$1,9 \mu\text{mol/Kg}^b$	100
LFQM-23	$0,12 \mu\text{mol/Kg}^b$	91
LFQM-24	$0,14 \mu\text{mol/Kg}^b$	69
LFQM-25	$13,24 \mu\text{mol/Kg}^b$	94,5
LFQM-26	$2,11 \mu\text{mol/Kg}^b$	100
LFQM-27	$6,15 \mu\text{mol/Kg}^b$	100

a) Número de animais (7-8); b) $p < 001$ (teste t de Student); c) Dose inibitória de 50% do efeito nociceptivo

Na fase neurogênica do ensaio de formalina (Figura 7), foi observado um perfil de atividade bastante distinto do anterior, sendo as substâncias mais ativas **LFQM-19**, **21**, **26** e **27**, diferentemente de **LFQM-20** e **24**, que parecem atuar com alta potência em ação periférica no modelo de contorções abdominais (Figura 7A). A substância mais ativa nesta fase foi **LFQM-19**, que inibiu praticamente toda a resposta nociceptiva, na dose de teste. Este resultado nos pareceu relevante, uma vez que esta substância foi o menos potente no ensaio de contorções abdominais (Tabela 3) que mede a atividade

antinociceptiva, o que pode ser indicativo de mecanismos de ação diferentes e que, possivelmente, **LFQM-19** possa ter atividade central, já que os opióides inibem a primeira fase deste modelo,³⁴ enquanto que os demais análogos parecem atuar por uma via de ação periférica.

Na fase inflamatória, as substâncias mais ativas foram **LFQM-19**, **20** e **27**, comparadas à indometacina. Os resultados obtidos demonstram que das nove aril-hidrazonas testadas, sete foram capazes de inibir significativamente a resposta nociceptiva na fase

tardia do ensaio de formalina (Figura 7B), indicando que as modificações realizadas na estrutura da substância protótipo resultaram num incremento do perfil de atividade anti-inflamatória desejada. A substância com melhor potencial antinociceptivo e anti-inflamatório parece ter sido **LFQM-20**, que foi extremamente potente no ensaio de contorções abdominais (Tabela 3) e também inibiu significativamente o efeito nociceptivo na fase inflamatória no ensaio de formalina (Figura 7B).

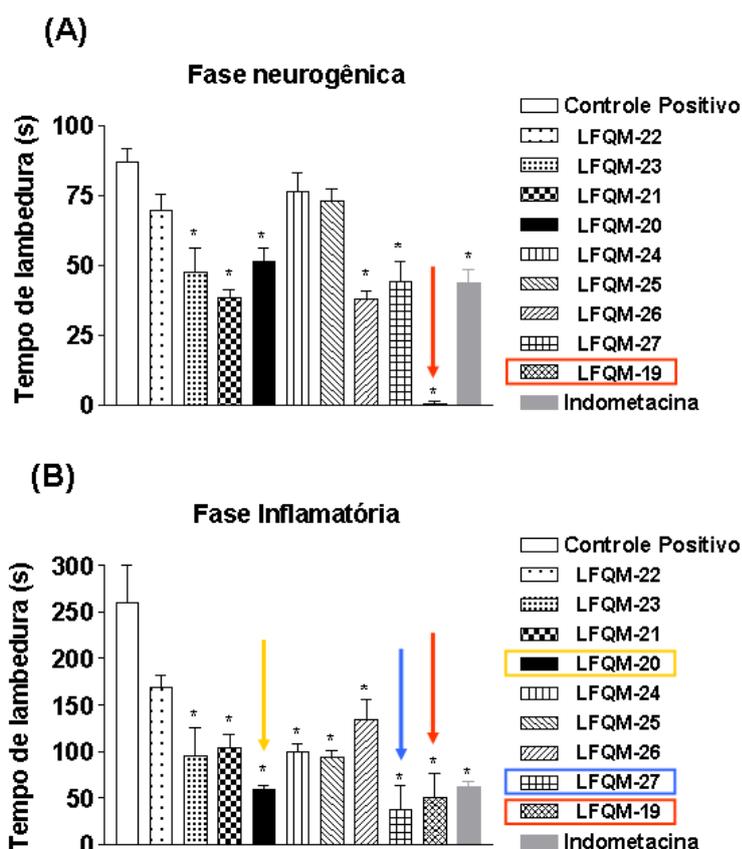


Figura 7. Efeito da indometacina (15 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) e aril-hidrazonas da cassina (30 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.) em ensaio de nociceção induzida por formalina. (* $p < 0,05$ teste de ANOVA *t de Student*)

2.4. Planejamento e síntese de novos inibidores de acetilcolinesterase *N*-benzil-piperidínicos

A série **8**, foi planejada por simplificação e hibridação molecular das estruturas de **LASSBio-767** e do donepezil (**7**), visando a obtenção de novas substâncias inibidoras de acetilcolinesterase, numa abordagem sintética simples e em poucas etapas (Figura 8).

A 3-hidróxi-piperidina (**9**), disponível comercialmente e eleita como material de partida, foi convertida inicialmente no acetato (**10**) por reação

com $\text{Ac}_2\text{O}/4\text{-DMAP}$. Numa etapa subsequente, a reação de aminação reductiva entre o intermediário **10** e uma série de benzaldeídos convenientemente funcionalizados, na presença de $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (pH 5-6), resultou nos derivados **LFQM-3** a **17**, **28**, **37** e **38**, com rendimentos de 51-77% (Figura 8). Até o momento, foram preparadas 18 substâncias, variando-se o padrão de substituição e a natureza dos substituintes na subunidade benzílica de **8**, visando o estudo de REA e a identificação de novas substâncias ativas e seletivas na inibição da AChE.

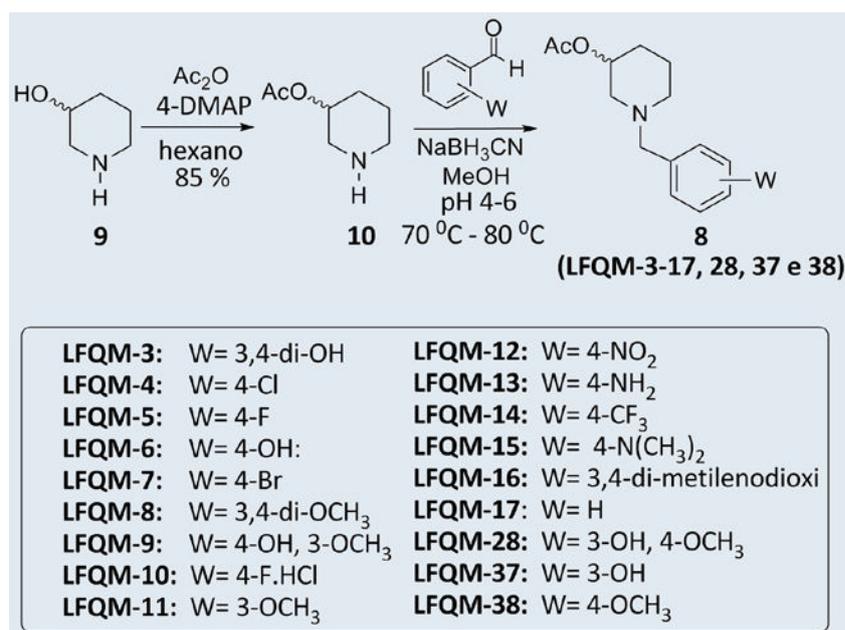


Figura 8. Preparação da série de novas substâncias *N*-benzil-piperidínicas (8)

2.5. Avaliação da atividade inibitória de acetilcolinesterase da série 8

Dentre as 18 substâncias sintetizadas até momento, 17 já foram preliminarmente avaliadas *in vitro* quanto à atividade inibitória da acetilcolinesterase em tecido homogeneizado de cérebro de rato, utilizando o método colorimétrico de Ellman.²⁰ A análise dos resultados mostrados na figura 9 evidencia que a presença de grupos eletronegativos, na maioria oxigenados e halogenados, atuam aumentando discretamente (5-15%) a atividade inibitória das substâncias-teste, como pode ser observado para as substâncias **LFQM-3, 6-8, 12, 28 e 38** quando comparados com **LFQM-17** com o anel aromático não-substituído. Já a presença dos grupos NH₂ e 3,4-dimetoxila, levou a uma leve diminuição da atividade observada. Entretanto, a substituição na posição *para* do anel aromático por um átomo de flúor (**LFQM-5**) levou a um incremento acentuado da atividade anticolinesterásica, inibindo cerca de 63% da atividade enzimática, sendo um pouco menos ativo que o protótipo **LASSBio-767** (Figura 9). Este resultado, aliado à facilidade de acesso sintético, à simplicidade molecular e ao novo padrão estrutural desta série, comparado aos protótipos originais (**L767** e **7**), pode qualificar **LFQM-5** como um inibidor de acetilcolinesterase inovador.

3. Considerações finais

Os resultados mostrados neste trabalho ilustram a importância dos produtos naturais para a Química Medicinal (QM), em etapas de descoberta ou de otimização de novos candidatos a fármacos, quer pela modificação estrutural de moléculas ativas ou pela eleição destas como protótipos para o planejamento de novos padrões estruturais. A utilização adequada de ferramentas da QM para modificação estrutural e planejamento de novas moléculas ativas, como bioisosterismo, simplificação e hibridação molecular, levaram à descoberta de novas substâncias com propriedades farmacológicas otimizadas em potência ou em variação no perfil de atividade. Nos dois primeiros exemplos, a cassina (**1**), espectralina (**2**) e seus análogos ésteres **3** e **4**, descobertos como novos alcalóides piperidínicos com propriedades antinociceptivas (**1, 2** e **4**), antioxidante e inibidor de ciclooxigenase-1 (**3**), foram eleitos como protótipos para o planejamento de novos análogos semi-sintéticos a partir do cassina natural, visando estudos de relação estrutura-atividade em duas novas séries de derivados, as aril-hidrazonas **LFQM-19-27** e os ésteres aromáticos **LFQM-29-33, 35** e **36**. Dentre os ésteres aromáticos derivados de **1**, ficou evidente que a inserção de subunidades aromáticas benzoílicas ou cinamoílicas, independente da natureza dos substituintes presentes no anel aromático, levaram à identificação de novos análogos antinociceptivos mais ativos que os protótipos originais, apresentando,

ainda, propriedades na dor inflamatória não observadas em **1** e **4**. Estes resultados validaram nossa estratégia de planejamento utilizando o conceito de hibridação molecular baseada na estrutura da feruloil-cassina (**3**), buscando explorar a subunidade aromática como provável responsável pelas propriedades antioxidante e inibitória de PGHS-1 observadas. Por outro lado, na série de aril-hidrazonas, as modificações efetuadas levaram a novas substâncias muito potentes na inibição da nocicepção por via periférica, salientando a descoberta de **LFQM-20** e **24** que demonstraram propriedades antinociceptivas em doses na ordem de picomol/kg. Particularmente, a introdução de um grupamento hidroxissulfonila em **LFQM-19** parece ter modificado seu mecanismo de ação antinociceptivo,

evidenciado pela atividade singular demonstrada no ensaio de formalina. Além deste, os derivados **LFQM-20** e **27** mostraram atividade na dor inflamatória significativa, modificando o perfil de atividade dos protótipos **1** e **4**.

Em outra estratégia, a simplificação molecular de um fármaco comercial (e.g. donepezil (**7**)) e a hibridação molecular com **LASSBio-767** como ferramentas de desenho estrutural, levou à descoberta de **LFQM-5**, uma nova substância anticolinesterásica, como padrão estrutural inédito, de fácil acesso sintético e que pode representar inovação do desenvolvimento de fármacos úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.

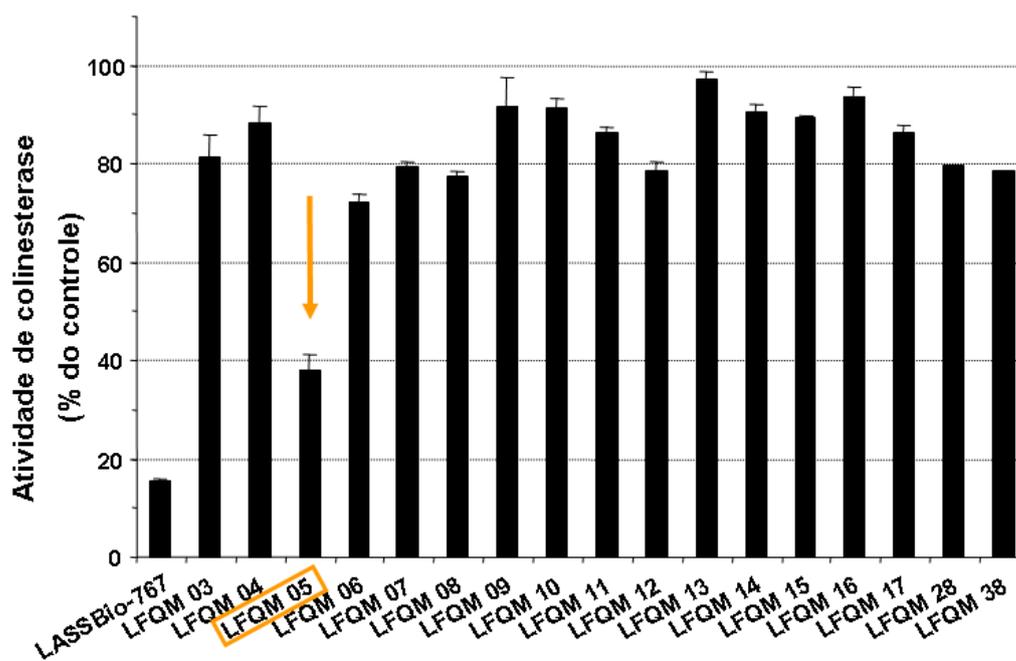


Figura 9. Análise *in vitro* da atividade anticolinesterásica das substâncias **LFQM-3-17, 28** e **38** a 100 μ M (média \pm DP de triplicata, metodologia conforme descrição na ref. 20)

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG, FAPEAL, ao CNPq e ao Instituto do Milênio IM-INOFAR pelas bolsas concedidas e pelo suporte financeiro aos projetos em desenvolvimento.

Referências Bibliográficas

- Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J. *Quím. Nova* **2006**, *29*, 326. [[CrossRef](#)]
- Pinto, A. C.; Veiga Jr.; V. F. *Incenso e Mirra: Resinas Preciosas*. Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=154&action=subconteudo_ilustrado>. Acesso em: 18 março 2009.

³ Bolzani, M. S.; Bolzani, V. S. *Do Peru à Java: A trajetória da quinina ao longo dos séculos*. Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=155&action=subconteudo_ilustrado>. Acesso em: 18 março 2009.

⁴ Pinto, A. C. *Alguns aspectos da história da aspirina*. Disponível em: <http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe

[w.php?id=156&action=subconteudo_ilustrado>.](#)

Acesso em: 18 março 2009.

⁵ Pinto, A. C. *O pau-brasil e um pouco da história brasileira.* Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=158&action=subconteudo_ilustrado>.

Acesso em: 18 março 2009.

⁶ Costa, F. B. *Digitalis e hidropsia: do empirismo do século XVI à indústria farmacêutica do século XX.* Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=159&action=subconteudo_ilustrado>.

Acesso em: 18 março 2009.

⁷ Pinto, A. C. *Corantes Naturais e Culturas Indígenas.* Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=160&action=subconteudo_ilustrado>.

Acesso em: 18 março 2009.

⁸ Pinto, A. C. *O País da Canela. Orellana, Pizarro e a Química de Produtos Naturais Brasileira.* Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=161&action=subconteudo_ilustrado>.

Acesso em: 18 março 2009.

⁹ Alves, A. B.; Carauta, J. P. P.; Pinto, A. C. *A história das figueiras ou gameleiras.* Disponível em:

<http://www.sbg.org.br/filiais/Subsbqregional_previe_w.php?id=164&action=subconteudo_ilustrado>.

Acesso em: 18 março 2009.

¹⁰ Cragg, G. M.; Newmann, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52. [[CrossRef](#)]

¹¹ Cragg, G. M.; Newmann, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022. [[CrossRef](#)]

¹² Cragg, G. M.; Newmann, D. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. [[CrossRef](#)]

¹³ Newmann, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*(9), 258. [[CrossRef](#)]

¹⁴ Viegas Jr., C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual Paulista, Brasil, 2003.

¹⁵ Viegas Junior, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Young, M. C. M.; Furlan, M.; Tomazela, D.; Eberlin, M. N. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 908. [[CrossRef](#)]

¹⁶ Pivatto, M.; Crotti, A. E. M.; Lopes, N. P.; Castro-Gamboa, I.; de Rezende, A.; Viegas Jr., C.; Young, M. C. M.; Furlan, M.; Bolzani, V. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*(6B), 143. [[CrossRef](#)]

¹⁷ Alexandre-Moreira, M. S.; Viegas Jr., C.; Miranda, A. L. P.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J. *Planta Med.* **2003**, *69*, 795. [[CrossRef](#)]

¹⁸ Viegas Jr., C.; Alexandre-Moreira, M. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; Miranda, A. L. P. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 407. [[CrossRef](#)]

¹⁹ Viegas, Jr. C. ; Silva, D. H. S.; Pivatto, M.; de Rezende, A.; Castro-Gambôa, I.; Bolzani, V. S.; Nair, M. G. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2026. [[CrossRef](#)]

²⁰ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Pimentel, L. S. B.; Castro, N. G.; Cabral, R. F.; Costa, R. S.; Floyd, C.; Rocha, M. S.; Young, M. C. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4184. [[CrossRef](#)]

²¹ Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Castro, N. G.; Young, M. C. M.; Rocha, M. S.; WO2006039767-A1 **2006**.

²² Castro, N. G.; Costa, R. S.; Pimentel, L. S. B.; Danuello, A.; Romeiro, N. C.; Viegas Jr., C.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Bolzani, V. S.; Rocha, M. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *580*, 339. [[CrossRef](#)]

²³ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R. *Quím. Nova* **2002**, *25*, 129. [[CrossRef](#)]

²⁴ Ribeiro, I. G.; Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 225. [[CrossRef](#)]

²⁵ Santos, M. R. L.; Barreiro, E. J.; Braz-Filho, R.; Miranda, A. L. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 471. [[link](#)]

²⁶ Todeschini, A. R.; Miranda, A. L. P.; Silva, K. C. M.; Parrini, S. C.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189. [[CrossRef](#)]

²⁷ Figueiredo, J. M.; Câmara, C. A.; Amarante, E. G.; Miranda, A. L. P.; Santos, F. M.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2243. [[CrossRef](#)]

²⁸ Ifa, D. R.; Rodrigues, C. R.; Alencastro, R. B.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2000**, *505*, 11. [[CrossRef](#)]

²⁹ Cunha, A. C.; Tributino, J. L. M.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Farmaco* **2002**, *57*, 999. [[CrossRef](#)]

³⁰ 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. [[CrossRef](#)]

³¹ Hunskaar, S.; Hole, K. *Pain* **1987**, *30*, 103. [[CrossRef](#)]

³² Tjolsen, A.; Berge, O-G.; Hunskaar, S.; Rosland, J. H.; Hole, K. *Pain* **1992**, *51*, 5. [[CrossRef](#)]

³³ Wheeler-Aceto, H.; Porreca, F.; Cowan, A. *Pain* **1990**, *40*, 229. [[CrossRef](#)]

³⁴ Abbott, F. V.; Melzack, R. *Brain Res.* **1982**, *251*, 149. [[CrossRef](#)]