

SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS FENILUREIA-CICLOEXILAMINO COMO POTENCIAIS INIBIDORES DE COLINESTERASES

Isabela Cariatí Tirapelle (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Diego Alberto dos Santos Yamazaki (PG), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientadora)
e-mail: giselegauze@yahoo.com.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por uma perda das faculdades cognitivas, manifestando-se inicialmente por alterações da memória episódica. A DA vem sendo bastante estudada devido sua complexidade, envolvendo aspectos psiquiátricos, comportamentais, neurológicos e biológicos e, além disso, por ainda não apresentar cura. O tratamento da DA é somente sintomático e os inibidores das colinesterases (ChEI) são os principais fármacos hoje licenciados para o tratamento específico da doença. Estes compostos baseiam-se na pressuposição da carência colinérgica que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Neste contexto, é grande a importância farmacológica de compostos que possam atuar como inibidores de colinesterases, principalmente como agente terapêutico no tratamento de doenças colinérgicas tais como a doença de Alzheimer, glaucoma e miastenia gravis. Assim, este trabalho teve como objetivo a síntese de novos potenciais inibidores de colinesterase que possam ser candidatos farmacológicos no tratamento de doenças colinérgicas. Para isso foi realizada a síntese e redução do aminoéster 2a e síntese do aminoéster 2b. A caracterização dos produtos obtidos foi feita por análises dos espectros de RMN de ^1H .

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, acetilcolinesterase, butirilcolinesterase

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de deterioração mental em pessoas com mais de 60 anos de idade e sua incidência está aumentando com o envelhecimento da população mundial. A DA vem sendo bastante estudada, por ser uma doença complexa que envolve aspectos psiquiátricos, comportamentais, neurológicos e biológicos e, além disso, por ainda não apresentar cura. A DA apresenta sintomas característicos que originam distúrbios cognitivos e não cognitivos, tais

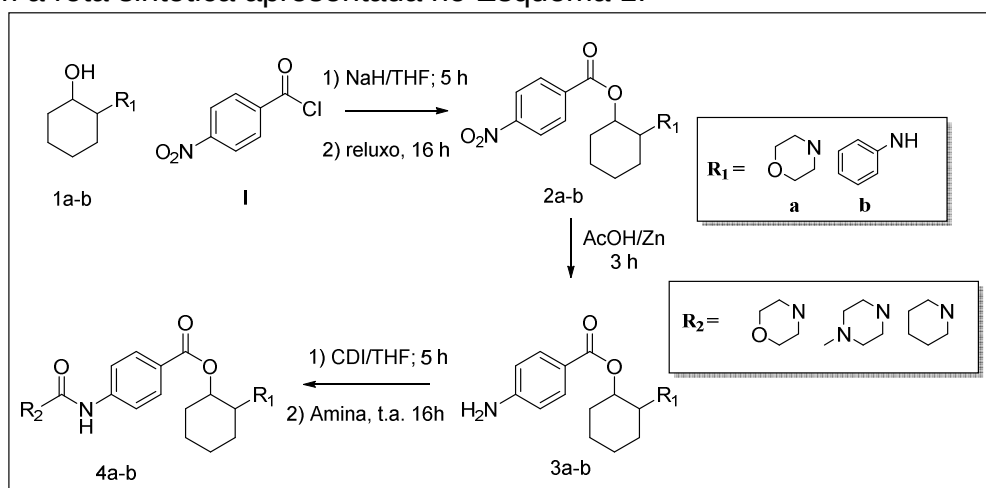
como, falta de atenção, perda de memória, diminuição do raciocínio, depressão, ansiedade e isolamento social (GIUSTI; SURDO, 2010).

A estratégia terapêutica mais eficiente para o tratamento sintomático da DA está baseada na hipótese colinérgica, que considera que a deficiência cognitiva é uma consequência da deficiência de acetilcolina (ACh) e diminuição da neurotransmissão colinérgica. Os fármacos utilizados no tratamento da DA são inibidores das colinesterases (IChE), e têm a finalidade de inibir a atividade das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), aumentando os níveis do neurotransmissor ACh e consequentemente da transmissão colinérgica. Atualmente há três inibidores, disponíveis para o tratamento sintomático dos estágios leve e moderado da DA: galantamina, donepezila e rivastigmina, que são comercializados como **Reminyl®**, **Aricept®** e **Exelon®** (BENZI, MORETTI, 1998; ORESTES, 2005). Esses inibidores apresentam grupos químicos distintos e diferentes modos de ação. Segundo a British Association for Psychopharmacology, não há diferença significativa entre a utilização dos inibidores galantamina, donepezila e rivastigmina no tratamento dos sintomas cognitivos da DA (LAMBERT; KINSLEY, 2006).

Considerando a importância farmacológica de compostos que possam atuar como inibidores de colinesterases e, principalmente como agentes terapêuticos no tratamento de doenças colinérgicas tais como a doença de Alzheimer, glaucoma e miastenia gravis. Este trabalho teve como objetivo a síntese de novos inibidores de colinesterase. Como objetivos específicos do estudo estão a síntese das fenilureias e sua caracterização por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais.

Materiais e métodos

A síntese dos híbridos fenilureia-cicloexilamino foi realizada de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 1.



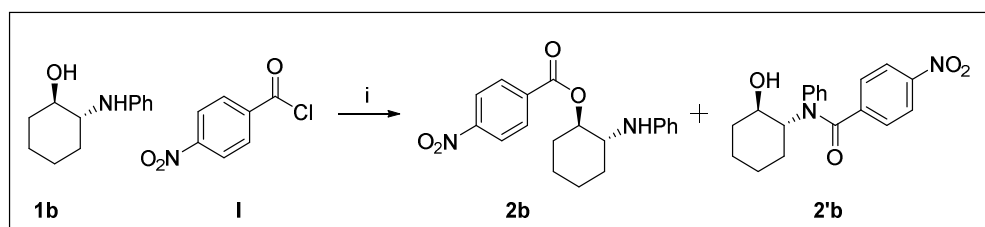
Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos híbridos fenilureia-cicloexilamino

Resultados e Discussão

O aminoéster **2a** foi sintetizado a partir da reação de esterificação do *trans*-2-morfolinilcicloexanol (**1a**) com cloreto de 4-nitrobenzoíla, inicialmente foi gerado o respectivo alcóxido com hidreto de sódio durante 3 horas a temperatura ambiente seguido da adição lenta do cloreto de 4-nitrobenzoíla (**V**) em refluxo por 12 horas. O composto **2a** foi obtido com excelente rendimento (92%), e caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H .

Em relação a síntese do composto **2b**, foi empregada a mesma metodologia, no entanto, houve a formação majoritariamente da amida **2'b** (Tabela 1, Entrada 1). Deste modo, foram testadas diferentes condições para a obtenção do composto desejado. Inicialmente foi avaliada a influência da temperatura (Tabela 1, Entradas 2-4).

Tabela 1. Condições reacionais empregadas para obtenção do aminoéster **2b**



Entrada	i	Conversão (%)	III-LA (%)	III'-LA (%)
1	NaH/THF, refluxo, 3 h; V , refluxo, 12 h	88	6	94
2	NaH/THF, refluxo, 3 h; V , 40 °C, 12 h	89	5	95
3	NaH/THF, refluxo, 3 h; V , t.a., 12 h	20	80	20
4	NaH/THF, refluxo, 3 h; V , 0 °C, 7 h	28	87	13
5	V , Piridina, t.a., 24h	50	64	36
6	V , Piridina, 0 °C, 7h	58	76	24

Pode-se observar que a formação da amida é favorecida quando a reação foi realizada a temperaturas mais altas (Tabela 1, Entradas 1 e 2), enquanto a formação do éster é favorecida a temperaturas mais baixas. (Tabela 1, Entradas 3 e 4). No entanto, nestas condições (Tabela 1, Entradas 3 e 4), a conversão para o produto desejado é muito baixo, 20 e 28 % respectivamente, sobrando muito material de partida (**1b**). No intuito de melhorar a conversão, foram realizados testes utilizando piridina a

temperaturas ambiente e a baixa temperatura (Tabela 1, Entradas 5 e 6). Em ambos os casos as conversões para o produto desejado foram maiores (50 e 58 % respectivamente), no entanto, ainda há necessidade de otimizar as condições para obtenção do composto **2b**.

Na segunda etapa de reação foi realizado a redução do grupo nitro (-NO_2) do composto 4-nitrobenzoato de *trans*-2-morfolinocicloexila (**2a**) para amino (-NH_2) utilizando 10 equimolares de zinco ativado e ácido acético em diclorometano a temperatura ambiente por 3 horas. A análise do espectro de RMN de ^1H mostrou que o composto 4-aminobenzoato de *trans*-2-morfolinocicloexila (**3a**) foi obtido (conversão de 88%) em mistura com os produtos formados pela redução parcial do grupo -NO_2 . O composto **3a** foi purificado através de extração ácido-base com rendimento de 78 %.

Para a obtenção do composto **4a** foi empregado inicialmente a metodologia *one-pot* a partir da reação do composto **3a** com CDI em refluxo de THF para a formação, *in situ*, do aminocarbonilimidazol que é então submetido a reação de substituição nucleofílica acílica com a respectiva amina na presença de DBU. No entanto, a análise do espectro de RMN de ^1H mostrou que o material de partida (**3a**) foi recuperado.

Conclusões

Os compostos **2a** e **3a** foram sintetizados e obtidos com altos rendimentos. Assim, estes compostos apresentam potencial para futuros testes de atividade farmacológica *in vitro*. Novas metodologias estão sendo testadas para obtenção dos compostos **4a** e **4b**.

Agradecimentos

Agradecimentos à Fundação Araucária pelo financiamento deste projeto de Iniciação Científica, PIBIC, UEM e CNPq.

Referências

BENZI, G.; MORETTI, A. Is there a rationale for the use of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease? **European Journal of Pharmacology**, v. 346, p. 1-13, 1998

GIUSTI, E.; SURDO, V. **Alzheimer: Cuidados Clínicos E Aconselhamento Familiar: Necessidades E Tratamento Psicológico Da Demência**. 1 ed. Rio de Janeiro: Gryphus, 2010.

ORESTES, V. F. Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer. **Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease**, São Paulo, p. 138-148, 2005.

LAMBERT, K.; KINSLEY, C. H. **Neurociência Clínica: As Bases Neurobiológicas Da Saúde**. Porto Alegre: Artmed. 2006.