

3-Carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis: Síntese e interação com os Receptores Canabinóides CB₁.

Pablo Machado (PG)¹, Mariane Rotta* (IC)¹, Hélio G. Bonacorso (PQ)¹, Nilo Zanatta (PQ)¹, Marcos A. P. Martins* (PQ)¹

mariane_rotta@yahoo.com.br

1Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria RS Brasil.

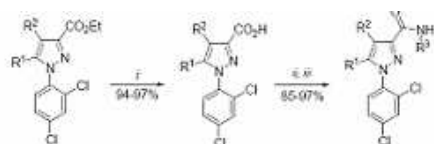
Palavras Chave: pirazóis, Rimonabanto, ciclocondensação

Introdução

A modificação estrutural de fármacos conhecidos vem sendo uma alternativa que a indústria farmacêutica tem buscado com o intuito de alterar suas propriedades farmacoterapêuticas. Baseando-se nessa metodologia, o NUQUIMHE, que vem se especializando na síntese de pirazóis e 4,5-diidro-1H-pirazóis, escolheu o Rimonabanto, um derivado pirazólico utilizado no tratamento anti-obesidade.¹ Dessa forma nosso estudo tem por objetivo sintetizar compostos estruturalmente análogos ao Rimonabant e que contivessem cadeias alquílicas geminadas nos anéis pirazólicos, além de estudar sua capacidade de ligação específica aos receptores CB₁.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, foram realizadas reações de ciclocondensação de enonas com cloridrato de 2,4-diclorofenil hidrazina segundo metodologia descrita na literatura². As etapas seguintes, hidrólise e reação com aminas primárias, também já são conhecidas, conduziram a formação dos respectivos 3-carboxiamida-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis



Comp.	R ¹	R ²	R ³	Comp.	R ¹	R ²	R ³
1	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	-	10	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	-	Et
2	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	-	11	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	
3	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	-	12	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	-	
4	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	-	13	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	Ph
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-		14	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	Ph
6	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-		15	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	4-MeOC ₆ H ₄
7	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-		16	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	4-MeOC ₆ H ₄
8	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-		17	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	-	4-NO ₂ C ₆ H ₄
9	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	-	Et	18	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	-	4-NO ₂ C ₆ H ₄

(i) K₂CO₃, Et₃N, reflux, 3h
 (ii) SOCl₂, toluene, reflux, 3h
 (iii) H₂NR³, CH₂Cl₂, NEt₃, 0°C-25°C, 3h

em 85-97% de rendimento^{3,4}. (Esquema 1).

Posteriormente as sínteses, foram realizados estudos de bioatividade, onde os ensaios demonstraram que o aumento da cadeia carbocíclica geminada no anel pirazólico aumenta o volume molecular e a lipofilicidade do composto, aumentando a capacidade desses de interagir com o receptor canabinóide.

Conclusões

O trabalho descreveu métodos eficientes para síntese de 4,5-diidro-1H-pirazóis análogos ao Rimonabant. Mais do que isso, apresentou o ligante mais promissor, candidato a protótipo, o composto **8**, o qual deslocou, aproximadamente, 100% do [3H]Rimonabanto nos ensaio realizados.

Agradecimentos

Aos financiamentos do CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC.

¹ Milano, J.; Marchesan, S.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 581, 86; e referências citadas neste artigo.

² Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Ultrasonics Sonochemistry* 2011, 18, 293

³ Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S. R.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 769.

⁴ Langu, B.; Liotta, F.; Pan, M.; Wachter, M. P.; Xia, M. 2005, WO 2005/095353.