

Planejamento e Síntese de Análogo da Rosiglitazona, Candidato a Ligante PPAR γ

Giselle de A. Ramos^{1*} (IC), Andressa S. de Oliveira¹ (IC), Laís F. N. Lemes^{1,2} (PG), Vinícius S. da P. Corrêa (PG), Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ). E-mail: giselle.ramos7@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília–DF.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília–DF.

Palavras Chave: diabetes, glitazonas, PPAR γ

Introdução

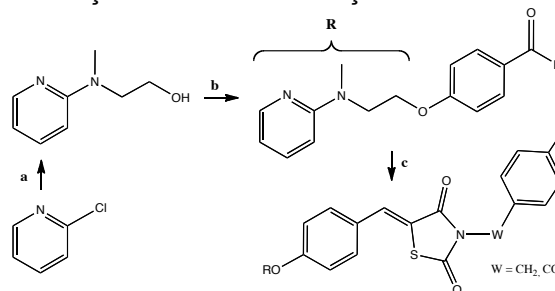
O diabetes *mellitus* (DM) é considerado como entidade clínica caracterizado pelo descontrole da glicose sanguínea resultando em estado hiperglicêmico. O aumento da prevalência do DM tem direcionado estudos relacionados a novos agentes terapêuticos mais eficazes, como no planejamento de análogos de ligantes do receptor γ ativado pelo proliferador peroxissoma (PPAR γ), responsável pela regulação glicêmica de glicose e lipídeos.

As glitazonas constituem a classe de fármacos orais das tiazolidinadionas (TZDs), onde a rosiglitazona (RZ) apresenta como mecanismo de ação o aumento da sensibilidade dos receptores sobre a ação da insulina através da ação agonista no PPAR γ , regulando então os níveis de glicemia sérica. Porém RZ também possui relevantes efeitos adversos e.g. perda óssea, edema, ganho de peso e efeitos cardiovasculares, os quais parecem estar relacionados à liberdade conformacional da subunidade (TZD). No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o desenvolvimento de ligantes do PPAR γ , descrevemos no presente estudo os resultados obtidos relacionados à síntese de análogos da rosiglitazona.

Resultados e Discussão

A síntese dos novos derivados foi iniciada a partir da mistura de 2-cloropiridina (4,4 mmol) e *N*-metiletanolamina (2 eqv) em tubo reator, o qual foi submetido à reação SNAr sob radiação microondas em Reator Discover à 140°C, durante 20 minutos fornecendo o intermediário 2-(*N*-metil-*N*-piridin-2-ilamino)etanol (R1) em rendimento de 80%. R1 (3,4 mmol) foi submetido à 2ª reação SNAr com 4-fluorobenzaldeído (1,05 eqv), TBHAS (0,1 eqv), KOH (3 eqv) em água (0,5 mL) e tolueno (2,0 mL) à temperatura de 85°C durante 20 minutos, fornecendo o derivado 4-[2-(*N*-metil-*N*-piridin-2-ilamino)etóxi]benzaldeído (R2) em rendimento de 70%. Visando funcionalizar a subunidade TZD como *N*-tolil-2,4-tiazolidinadiona, submetemos a TZD (1 eqv) com brometo de benzila (1,2 eqv), TEA (2,0 eqv) em MeCN (1,2 mL), sob radiação microondas

em forno convencional, utilizando potência 5, em 3 minutos (6x30"), obtendo o derivado-alvo em rendimento de 82%. Em seguida R2 (1,0 mmol) foi submetido condensação com *N*-tolil-2,4-tiazolidinadiona (1,05 eqv), sulfato de magnésio (100 mg), e presença catalítica de piridina e ácido acético sob refluxo em tolueno (1,0 mL) durante 4 horas, fornecendo os derivados arilideno-*N*-tolil-2,4-tiazolidinadiona (R3) em rendimentos de 21%. Todos os compostos e intermediários foram purificados em coluna cromatográfica e eluída com mistura clorofórmio/etanol fornecendo os derivados-alvo em bons rendimentos, exceto para o derivado R3, cujo estudo de otimização inclui a realização sob radiação microondas condições.



a: 2-cloropiridina, *N*-metilaminoetanol, 140°C; b: 4-Fluorobenzaldeído, NaOH, TBAS, Tolueno, 85°C; c: *N*-Bn-TZD ou *N*-Bz-TZD, Tolueno, piperidina, AcOH, MgSO₄, refluxo;

Esquema 1: Síntese de análogos da rosiglitazona.

Conclusões

A metodologia sintética forneceu os intermediários e derivados-alvo em bons rendimentos e pureza satisfatórios. A síntese de novos derivados e avaliação farmacológica frente ao receptor PPAR γ para estabelecimento de relações estrutura-atividade compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, UnB, UFRJ e ao CNPq pelo apoio financeiro bem como à CAPES e à UCB pelas bolsas de L.F.N. Lemes e V.S.P. Corrêa e A.S. Oliveira.

¹ Adeghate, E. et al., *The Open Med. Chem. Journal*. **2011**, 93, 98.

² Gabbay, M.; Cesarini, P. R.; Dib, S. J. *J. Pediatr.* **2003**, 79, 201-208

³ Zaware, P.; et al. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. **2011**, 21, 628-632.