

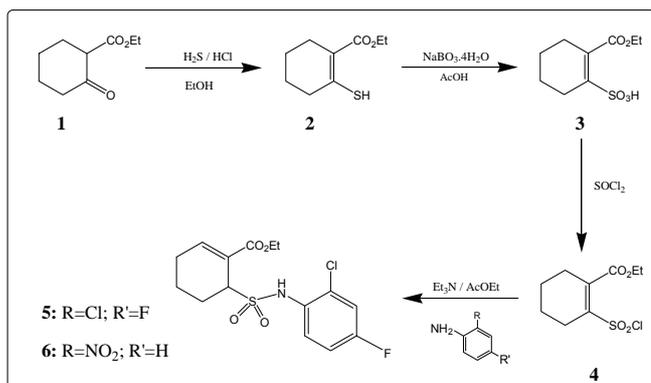
Introdução

A manifestação de certas doenças pode não estar relacionada à presença de patógenos no organismo, mas sim, em virtude da resposta inflamatória desenvolvida pelo sistema imunológico.¹ Obesidade e diabetes são exemplos de complicações geradas por uma resposta inflamatória crônica, caracterizada pela produção anormal de citocinas e outros pré-mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF- α).² A expressão excessiva dessa citocina pode levar a manifestação da diabetes do tipo II.³

Neste sentido, é proposta a síntese do (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorfenil)sulfamoi]cicloex-1-ene-1-carboxilato de etila (TAK-242) a partir de um método já descrito,⁴ bem como seus derivados, e o estudo de atividade biológica nos processos inflamatórios de diabetes.

Metodologia

O composto (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorfenil)sulfamoi]cicloex-1-ene-1-carboxilato de etila (**5**) foi preparado conforme descrito na literatura, e seus derivados foram sintetizados utilizando-se diferentes anilinas na etapa final.



Esquema 1. Síntese do (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorfenil)sulfamoi]cicloex-1-ene-1-carboxilato de etila (TAK-242).

Resultados e Discussões

Segundo a rota sintética, o ceto-éster (**1**), obtido comercialmente, foi tratado com sulfeto de hidrogênio em meio ácido, utilizando-se etanol como solvente, levando à produção do tioenolato (**2**) com 71% de rendimento. A formação deste tioenolato é favorecida pela utilização de um solvente polar e baixas temperaturas (-50 °C).⁴ A posterior oxidação do composto (**2**) utilizando-se perborato de sódio em ácido acético resultou no composto (**3**), o qual foi convertido no derivado (**4**) pelo tratamento com cloreto de tionila (SOCl₂).

O tratamento do composto (**4**) com trietilamina e a 4-cloro-2-fluoranilina levou a formação do TAK-242 em baixo rendimento. O composto clorado (**4**), derivado do ácido sulfônico é um composto importante na formação dos derivados do TAK-242, uma vez que, a partir deste composto, podem ser realizadas reações com diferentes anilinas substituídas que originarão os respectivos derivados. A Figura 1 mostra o espectro de RMN ¹H do TAK-242 em DMSO-d₆.

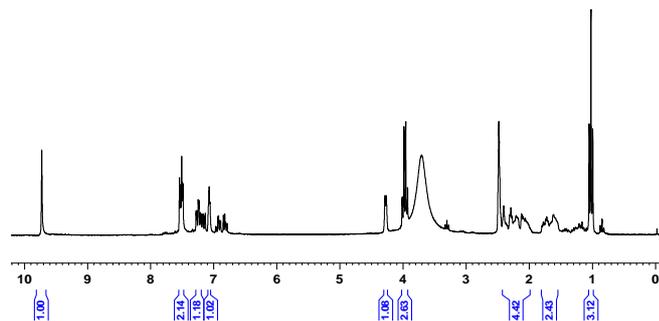


Figura 1. Espectro de RMN ¹H do TAK-242.

Os ensaios biológicos no processo inflamatório para a diabetes estão sendo realizados na Faculdade de Ciências Médicas, utilizando-se a mistura racêmica do TAK-242. Posteriormente, será realizada a separação dos dois enantiômeros para o ensaio biológicos em suas formas enantiomericamente puras.

Conclusões

O composto TAK-242 pôde ser preparado através de uma rota já conhecida e, a partir dela, outros derivados podem ser sintetizados com certa facilidade. O derivado que apresenta do grupo nitro (**6**) não é conhecido na literatura, nem tão pouco sua atividade biológica. Estudos utilizando QSAR indicam que este derivado (**6**) apresenta uma maior atividade na inibição da produção de NO e citocinas, como o (TNF- α) em relação aos demais derivados.

Referências

- [1]Rocco, S. A. "Dissertação de Mestrado", 1998, Instituto de Química – UNICAMP.
- [2]Fuchs, F. D.; Wannacher, L.; Ferreira, M. B. C. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*, 3ª Ed., 2004, Ed. Guanabara; 294-328.
- [3]Hotamisligil, G. *Nature* 2006 ; 444; 860-867.
- [4]Yamada, M.; Ichikawa, T.; Li, M.; Sunamoto, M.; Itoh, K.; Tamura, N.; Kitazaki, T. *J. Med. Chem.* 2005; 48; 7457-7467.