Síntese, modelagem molecular e avaliação da atividade farmacológica de *trans*-N,N-dimetilcarbamatos de cicloexila 2-aminossubstituídos

Augusto A. Cândido* (IC), Mariane C. Bagatin (PG), Ernani A. Basso (PQ). Gisele F. Gauze (PQ)

Universidade Estadual de Maringá - Avenida Colombo, 5790, Zona 07, Maringá – PR, CEP 87020-900,
*augustocandido17@gmail.com

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, atividade farmacológica, modelagem molecular.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de deterioração mental em pessoas com mais de 60 anos de idade.[1] Apesar de inúmeros estudos, as causas da DA não tem sido completamente elucidadas e ainda não há cura para a doença. Entretanto, é possível minimizar os danos e sua progressão. Devido à conhecida importância que o grupo carbamato exerce nos sistemas biológicos como inibidores de colinesterases,[2] o presente trabalho tem por objetivo, realizar a síntese e a avaliação teórico-experimental da atividade de uma série inédita de *trans*-N,N-dimetilcarbamatos de cicloexila 2-aminossubstituídos como potenciais inibidores de colinesterases.

Resultados e Discussão

Os compostos *trans*-N,N-dimetilcarbamatos de cicloexila 2-aminossubstituídos foram obtidos a partir da rota sintética apresentada na Figura 1.

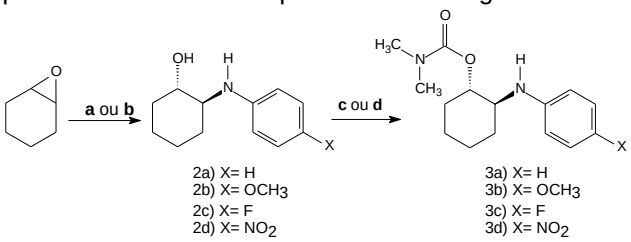
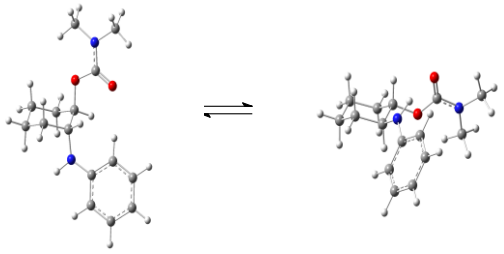


Figura 1. Rota sintética para obtenção compostos. (a) amina aromática e H_2O; (b) *p*-nitroanilina, alumina e benzeno (c) Naº/THF, cloreto de N,N-dimetilcarbamoila; (d) NaH/THF, cloreto de N,N-dimetilcarbamoila.

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa Gaussian09. Para investigar a conformação preferencial dos compostos realizou-se os cálculos de superfície de energia potencial em HF/6-31G. As estruturas mais estáveis foram posteriormente otimizadas utilizando B3LYP/6-311++G(d,p). Os ensaios enzimáticos foram realizados através do método de Ellman modificado para avaliar a atividade anticolinesterásica dos compostos.

A partir dos cálculos teóricos obtivemos duas conformações possíveis para cada composto, uma com os substituintes na axial-axial (**aa)** e outra com os substituintes na equatorial-equatorial (**ee).** O composto 3a é representado na Figura 2, sendo que os demais compostos da série seguem o mesmo comportamento, com a conformação **ee** sendo a mais estável (entre 97-99% da população).



aa **ee**

Figura 2. Estruturas otimizadas para o composto **3a.**

Como o método de Ellman exige dos compostos em estudo uma elevada solubilidade em água, foi necessário a preparação dos sais dos respectivos carbamatos. A Figura 3 representa os resultados obtidos para a inibição colinesterásica plasmática e eritrocitária do cloridrato do carbamato **3a**.

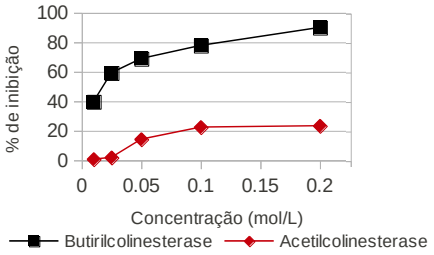


Figura 3. Efeito do cloridato do carbamato **3a** na inibição das colinesterases.

Observa-se que o composto **3a** mostrou uma preferência pela butirilcolinesterase (BuChE), inibindo um máximo de 90% contra 23% para a acetilcolinesterase (AChE). Os compostos **3b** e **3c** seguiram a mesma tendência, apresentado uma inibição máxima de 87% e 86% para a BuChE e 28% e 34% para AChE. Os compostos **3a**, **3b** e **3c** apresentaram IC_{50} de 18, 8 e 32 mmol/L, respectivamente. Os testes para o composto 3d estão sendo realizados.

Conclusões

Os cálculos mostraram a preferência da série pela conformação **ee**. Os testes farmacológicos mostraram que os compostos apresentam uma preferência pela inibição da BuChE e que o cloridrato do composto **3b** é mais ativo que o cloridrato de **3a**.

Agradecimentos

UEM, CNPQ e Fundação Araucária.

[1] FRANCIS, P. T. et. al. *Journal of Neurology, Neurosurgy and Psychiatry*, v. 66, p. 137-147, 1999.
[2] MINETT, T.S.C. et. al. *Rev. Neurociências,* v. 8, p. 11-14, 2000.