

Síntese de Candidatos a Agentes Multialvo-Dirigidos para Colite Ulcerativa Planejados a Partir do Cardanol

Fellipe J. G. Queiroz^{1,2} (PG)*, Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ). Email: fellipegomes2008@hotmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF;

²Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília-DF.

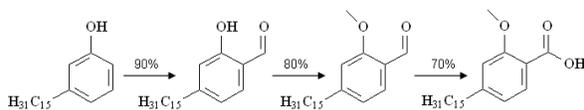
Palavras Chave: Colite Ulcerativa, Inflamação, Derivados salicílicos, Cardanol.

Introdução

A Colite Ulcerativa (UC) é uma inflamação difusa e crônica da camada mucosa e submucosa do intestino grosso, em geral, acompanhada de úlceras e caracterizada por cursos de remissão e exacerbação do processo inflamatório. Há mais de 50 anos, os derivados aminossalicílicos estão em uso clínico para o tratamento e manutenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa (UC) leve a moderada. Recentes trabalhos reportam o uso de amidas e ésteres como moduladores da atividade farmacológica colônica, envolvendo a supressão da ativação do fator de transcrição NF- κ B. Uma vez que o ácido anacárdico apresenta o mesmo perfil inibitório, descrevemos neste trabalho a síntese de novos derivados salicílicos planejados a partir do cardanol. Os estudos sobre a relação estrutura-atividade do novos análogos do ácido anacárdico visam o planejamento racional de derivados para a UC.

Resultados e Discussão

A síntese dos intermediários (Esquema 1) foi iniciada a partir da formilação do cardanol (3-pentadecilfenol) com paraformaldeído (3,0 eqv), MgBr₂ (2,0 eqv), TEA (2,0 eqv), sob refluxo em THF seco por 20 horas, levando ao intermediário 2-hidroxi-4-pentadecilbenzaldeído (LDT77) em 90% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. O aldeído obtido foi metilado com iodeto de metila (6,5 eqv) e K₂CO₃ (2,0 eqv) sob refluxo em acetona por 17 horas, levando ao intermediário 2-metóxi-4-pentadecilbenzaldeído (LDT220) em 80% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. O derivado LDT220 foi oxidado ao intermediário-chave ácido 2-metóxi-4-pentadecilbenzóico (LDT407) em rendimento de 70% por meio da reação com reagente de Jones em acetona.



Esquema 1. Rota sintética do intermediário-chave.

O ácido LDT407 foi transformado em seu respectivo cloreto de por meio da reação com SOCl₂ (30,0 eqv) em hexano (10,0 mL), sob refluxo por 2 horas. O excesso de SOCl₂ foi destilado e o cloreto de ácido não purificado solubilizado em DCM seco (5,0 mL) e adicionado à uma mistura de TEA (2,0 eqv), DCM seco (5,0 mL) na presença de diferentes aminas (2,0 eqv) ou derivados hidroxilados (2,0 eqv), sob refluxo por 1 hora, obtendo-se as respectivas amidas e ésteres, purificados por meio de coluna cromatográfica e recristalização em hexano, em rendimentos descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Derivados-alvo.

Amidas	R%	Ésteres	R%
	90%		75%
	80%		70%
	85%		65%
	90%		75%

Conclusões

Os intermediários e derivados-alvo foram obtidos em rendimentos de bom a excelente, os quais foram caracterizados por métodos espectrofotométricos. A avaliação farmacológica frente ao NF- κ B bem como *in vivo* para estabelecimento de relações estrutura-atividade compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, UnB, UCB, CENAUREMN-UFC.

¹ Chandregowda, V.; Kush, A. e Reddy, G. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2711-2719.

² Kim, J. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 36-44.