

Síntese Novos Ligantes Multialvo-Dirigidos, Candidatos ao Tratamento da Doença de Alzheimer

Luciana C. Nascente^{1,3*} (PQ), Luiz Antonio S. Romeiro^{1,2} (PQ). E-mail: luacamargo@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF; ²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-DF, ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica, Universidade de Brasília-DF

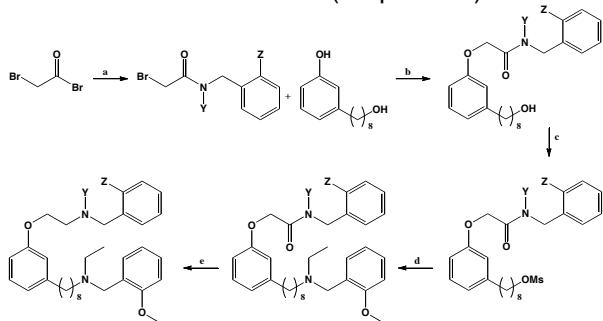
Palavras Chave: Doença de Alzheimer, Acetylcolinesterase, LCC

Introdução

A doença de Alzheimer apresenta aspectos neuropatológicos degenerativos que afetam principalmente a memória recente. A fisiopatologia da doença de Alzheimer está associada a diferentes mecanismos que a classificam como multifatorial. Um dos possíveis tratamentos é a restauração do nível do neurotransmissor acetilcolina pela inibição da enzima acetilcolinesterase. Os derivados fenólicos do LCC constituem um sistema biofórico natural compreendendo características eletrônicas e hidrofóbicas, as quais são requisitos estruturais relevantes ao reconhecimento molecular pela enzima acetilcolinesterase. Recentemente, derivados do LCC bem como seus derivados semi-sintéticos apresentaram relevante atividade anticolinesterásica com atividades na faixa de 2 a 10 μM . Descrevemos neste trabalho a síntese de novos candidatos a agentes multialvodirídios ao tratamento da doença de Alzheimer planejados a partir do cardanol.

Resultados e Discussão

Os compostos-alvo foram planejados a partir da reestruturação molecular da memoquina de forma a gerar novos padrões moleculares com arcabouço estrutural complementar aos resíduos de aminoácidos da AChE. A estratégia sintética foi dividida em duas Séries, 1 e 2, correspondendo à obtenção de derivados-alvo contendo grupos amida/amina e amina/amina (Esquema 1).



Esquema 1. Estratégia Sintética para os derivados da Série 1 e 2

A síntese da Série 1 iniciou-se com a preparação das amidas pela reação do brometo de bromoacetila

com as aminas benzilamina, *N*-metilbenzilamina, 2-metóxibenzilamina e *N*-metil-(2-metóxibenzil)-amina. Posteriormente as amidas foram reagidas com LDT71 na presença de K_2CO_3 , KI e acetona por 12h em refluxo, fornecendo os intermediários de forma regioespecífica com rendimentos de 66-90%. De posse das amidas correspondentes com o LDT71, estes derivados foram submetidos à reação com cloreto de mesila, TEA em diclorometano à temperatura ambiente por 18h. Em seguida o derivado mesilato foi reagido com 2-metóxibenzilamina e posteriormente etilação com iodeto de etila, TEA, MECN à temperatura ambiente por 24h, completando os derivados da Série 1 (Tabela 1).

Os derivados-alvo da Série 1 foram reduzidos com hidreto de lítio e alumínio em THF, levando aos derivados amínicos que constituem os derivados da Série 2 (Tabela 1).

Tabela 1. Rendimentos dos Derivados-alvo da Série 1 e 2.

Série	Derivado	Y	Z	W	R%
1	LCN01	H	H	C=O	75%
1	LCN02	H	OCH_3	C=O	70%
1	LCN03	CH_3	H	C=O	76%
1	LCN04	CH_3	OCH_3	C=O	72%
2	LCN05	H	H	CH_2	80%
2	LCN06	H	OCH_3	CH_2	73%
2	LCN07	CH_3	H	CH_2	75%
2	LCN08	CH_3	OCH_3	CH_2	78%

Conclusões

Os compostos-alvo foram obtidos explorando procedimentos clássicos da literatura e.g. O-alquilação, ozonólise, redução com hidretos metálicos, interconversão de grupos funcionais e reações de acilação e S_N2 . A partir da avaliação farmacológica será possível estabelecer relações quanto à estrutura-atividade e estrutura-propriedade compreendendo à perspectiva desse trabalho

Agradecimentos

CNPq, UCB, UnB, CENAUREM-UFC, RESIBRAS

¹ Bolognesi, M. L. et al., *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, 11, 2797-2806.

² Cavalli, A., et al., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 347-372.