

Síntese de Novos Candidatos a Agentes Terapêuticos no Tratamento da Doença de Alzheimer Planejados a partir do Cardanol

Camila de Oliveira Santos^{1*} (IC), Raquel Fernandes Carneiro² (IC), Wagner Wendell Cruz dos Santos¹ (IC), Luiz Antonio Soares Romeiro² (PQ) e Maria Lucilia dos Santos² (PQ). E-mail: quimicamila@yahoo.com.br

¹Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Brasília-DF, Brasil, CEP:70904-970.

²Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília, Taguatinga, DF, Brasil, CEP: 71.966-700

Palavras Chave: cardanol, derivados amínicos, doença de Alzheimer,

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos a partir dos 60 anos de idade tendo em vista seus aspectos neuropatológicos degenerativos que afetam principalmente a memória recente. No Brasil, dados estatísticos do Ministério da Saúde em 2002 revelaram a existência de 600 mil a 1 milhão de idosos portadores dessa patologia.¹

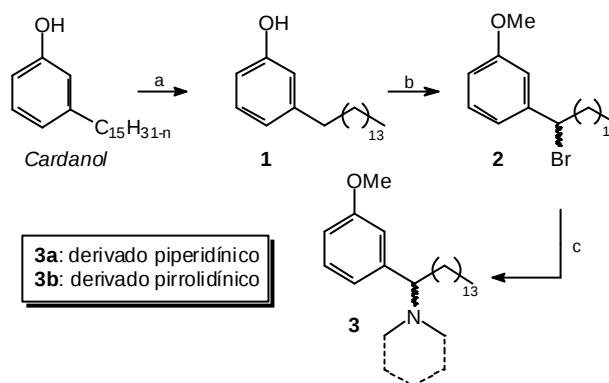
Um dos possíveis tratamentos para esta neuropatia é a restauração do nível de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor encontrado em baixas concentrações no cérebro de paciente com DA, através da inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE) responsável pela hidrólise de acetilcolina.²

Face à alta demanda por agentes terapêuticos dessa natureza, descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese de novos derivados amínicos do cardanol, principal componente do LCC técnico, planejados a partir da estratégia de hibridação molecular entre a rivastigmina e a espectralina, representando um novo padrão molecular para agentes desta classe.

As variações estruturais propostas visam o estudo da influência das interações eletrônicas e hidrofóbicas no perfil desejado, na perspectiva compreensão de características necessárias ao reconhecimento molecular pela AChE e da validação do planejamento proposto.

Resultados e Discussão

A metodologia convergente empregada para síntese dos primeiros membros da série compreendeu hidrogenação catalítica do cardanol destilado do LCC técnico, proteção da hidroxila fenólica, seguida de bromação benzílica. Por fim, o derivado bromado foi submetido à substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), sob diferentes condições. A utilização do ultra-som na etapa de aminação resultou em considerável redução dos tempos de reação e sensível melhoria nos rendimentos (Esquema 1).



Esquema 1. Reagentes e condições: a) H₂, Pd/C, EtOH, 60 psi, 98%; b) NBS, (BzO)₂, CCl₄, refluxo, 97% d) aminas secundárias cíclicas, Li₂CO₃, CH₃CN, refluxo ou ultra-som (60-85%).

Conclusões

O desenvolvimento de novos protótipos a fármacos úteis ao tratamento da doença de Alzheimer a partir de matéria-prima abundante no País corrobora e atua em sinergia com os esforços governamentais para o desenvolvimento da indústria brasileira. Os derivados amínicos planejados serão submetidos à avaliação farmacológica por meio de teste *in vitro*, com expressão da AChE. Pretende-se investir no estudo sistemático da influência das interações eletrônicas e hidrofóbicas dos novos candidatos no perfil inibitório desejado, visando à compreensão de características estruturais necessárias à inibição seletiva da enzima (AChE).

Agradecimentos

Os autores agradecem à UnB e a UCB pelo apoio financeiro.

¹ Júnior, C. V. e Bolzani, V., *Quim. Nova.*, **2004**, 27, 655-660.

² Boyle, et al., *J. Méd. Chem.*, **1997**, 40, 3009-3013.