

Síntese de Novos Agentes Candidatos a Inibidores Duais AChE/ β -Amilóide Planejados a Partir do Ácido Anacárdico

Viviane C. de A. Fernandes^{1,2} (PG)*, Laís F. N. Lemes^{1,3} (PG), Vinícius S. P. Correia^{1,2} (PG), Luiz A. S. Romeiro^{1,2,3} (PQ) viviqqf@gmail.com

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

Palavras Chave: Acetilcolinesterase, Ácido Anacárdico, Inibidores duais

Introdução

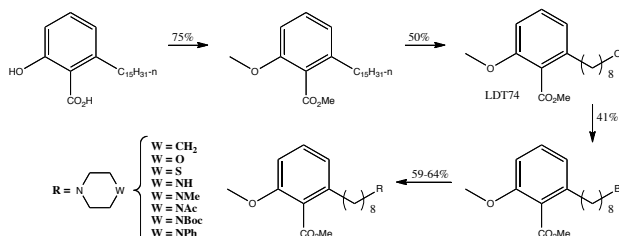
A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência senil em faixa etária acima dos 60 anos. De natureza crônica e progressiva, a DA apresenta aspectos neuropatológicos degenerativos que comprometem a qualidade de vida de seus portadores. A hipótese colinérgica considera a restauração dos níveis de ACh por meio do uso de inibidores da acetilcolinesterase (AChE), compensando parcialmente a hipofunção colinérgica e promovendo melhora dos processos cognitivos. Estudos têm demonstrado que a AChE exerce atividade secundária relacionada à indução da deposição de proteína β A por meio do sítio de ligação periférica (SAP). Neste sentido, a busca por inibidores duais, capazes de inibir simultaneamente tanto o sítio catalítico quanto o SAP, tem estimulado as pesquisas neste área por meio de estratégias de modificação estrutural e hibridização molecular. No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o emprego dos lipídeos fenólicos do LCC, descrevemos a síntese novos candidatos a inibidores AChE/ β amilóide planejados a partir do ácido anacárdico.

Resultados e Discussão

A estratégia sintética convergente para a obtenção dos derivados-alvo compreendeu na realização de procedimentos clássicos e.g. O-alkilação, ozonólise, redução com hidretos metálicos, formação de haletos de alquila, e substituição nucleofílica bimolecular.

A mistura de ácidos anacárdicos (10,0 mmol), previamente extraída do LCC *in natura*, foi submetida à reação de metilação com iodeto de metila (6,5 eq) e carbonato de potássio (4,2 eq) em acetona (50 mL) sob refluxo, fornecendo a mistura de derivados 2-metóxi-anacardato de metila insaturados (75%). Em seguida a mistura (5,0 mmol) foi submetida à reação de ozonólise em mistura $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 mL, 1:1), a -70°C , seguida de redução do ozonídeo secundário com LiAlH_4 (15 mmol) em THF (20 mL), à temperatura

ambiente, fornecendo o álcool LDT74 (50%). LDT74 (3,0 mmol) foi convertido ao respectivo brometo na presença de CBr_4 (1,1 eq) PPh_3 (1,1 eq) em acetonitrila (5 mL), à temperatura ambiente, *overnight*, fornecendo o intermediário bromado (41%). De posse desse intermediário foram realizadas reações de substituição nucleofílica bimolecular sob influência de radiação microondas em forno convencional. Neste sentido, o bromoderivado (1,0 mmol), as aminas correspondentes (2,0 eq), trietilamina (2,0 eq) e acetonitrila (0,5 mL) foram adicionados ao tubo reator e submetidos à radiação microondas durante 3 a 4 minutos à potência 50% fornecendo os derivados correspondentes em rendimentos de 59 a 64%, após purificação cromatográfica.



Esquema 1 – Rota sintética dos derivados-alvo

Conclusões

Os intermediários e derivados alvo foram obtidos em rendimentos satisfatórios. Novos estudos da reação de conversão do álcool ao brometo bem como as reações $\text{S}_\text{N}2$ estão em desenvolvimento visando a otimização desta etapa. A avaliação da inibição enzimática frente a atividade catalítica e inibição da deposição de β A constituem perspectivas do trabalho para racionalização e validação do planejamento estrutural proposto.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pela concessão de bolsa a L. F. N. Lemes, V. S. de A. Paixão e à UCB e CNPq pelo auxílio financeiro.

¹Belluti, F.; *et al Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 1682-1693

²Bolognesi, M. L.; *et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2655-2658