

Síntese de Novos Agentes Candidatos a Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase Planejados a Partir do Ácido Anacárdico Saturado

Maíra N. Pereira^{1,2*} (IC), Kaian A. Teles^{1,2} (IC), Laís F. N. Lemes^{1,3} (PG), Andressa S. Oliveira¹ (IC), Luiz A. S. Romeiro^{1,2,3} (PQ); mainunesp@gmail.com

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

Palavras Chave: Acetilcolinesterase, Ácido Anacárdico Saturado, Alzheimer

Introdução

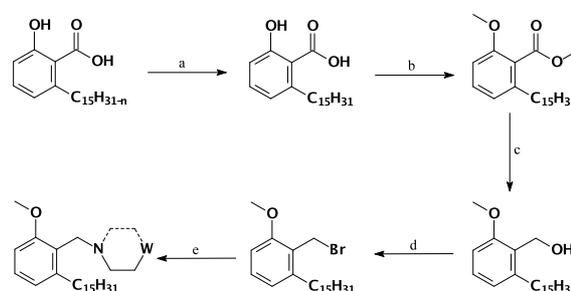
A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de natureza crônica e progressiva que afeta cerca de 3% da população entre 65 e 74 anos e 50% da população a partir dos 85 anos, sendo clinicamente caracterizada por profunda perda de memória, distúrbios emocionais e mudanças de personalidade. Embora de etiologia desconhecida, a DA é caracterizada por pronunciada alteração do sistema colinérgico e outros sistemas neurotransmissores. A hipótese colinérgica relacionada à diminuição de acetilcolina (ACh) tem constituído a atual abordagem para o tratamento da DA, com a utilização de fármacos anticolinesterásicos capazes de restaurar parcialmente o nível de ACh, com melhoras nos processos cognitivos, como memória e atenção.

Descrevemos no presente estudo a utilização do ácido anacárdico saturado como arcabouço molecular na obtenção de novos candidatos a inibidores da enzima acetilcolinesterase, na busca de novos agentes úteis ao tratamento da DA.

Resultados e Discussão

A mistura de ácidos anacárdicos foi submetida à hidrogenação catalítica em hidrogenador Paar a 60 psi na presença do catalisador Pd/Carvão em EtOH fornecendo o ácido anacárdico saturado (70%). O ácido anacárdico saturado foi submetido à reação O-alkilação com iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona sob aquecimento brando, fornecendo o derivado dimetilado LDT28 (80%). O éster LDT28 foi reduzido na presença de hidreto de lítio e alumínio em THF sob refluxo, fornecendo o intermediário álcool LDT75 (76%). LDT75 este foi convertido na presença de trifetilfosfina e tetrabrometo de carbono em acetonitrila, à temperatura ambiente, ao bromoderivado (29%), intermediário-chave para a realização das reações de substituição nucleofílica bimolecular assistidas sob radiação microondas. Neste sentido, o bromoderivado foi adicionado a tubo reator juntamente com as aminas correspondentes,

trietilamina em acetonitrila e a mistura submetida à radiação microondas em forno doméstico, à 50% de potência, em até 4 minutos (3 a 4 vezes de 1 minuto), fornecendo os derivados-alvo em rendimentos de 58 a 65%.



W = CH₂, O, S, NH, NCH₃, NH₂

a. H₂, Pd/C, EtOH. b. CH₃I, K₂CO₃, Acetona. c. AlH₄, THF. d. PPh₃, MeCN, CBr₄. e. Amina, MeCN, TEA, MO.

Figura 1. Metodologia sintética na obtenção dos derivados alvo

Conclusões

As metodologias sintéticas empregadas permitiram a obtenção dos derivados alvo e intermediários das reações em rendimentos satisfatórios. Novas investigações para obtenção do bromoderivado e novas moléculas estão em desenvolvimento visando a otimização de rendimentos.

A realização dos ensaios de inibição enzimática usando-se o método colorimétrico de Ellman frente à enzima acetilcolinesterase constitui a perspectiva do trabalho para estabelecimento da relação estrutura atividade e validação do planejamento estrutural.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, CAPES e ao CNPq pela concessão de bolsas à M. N. Pereira e A. S. Oliveira e a L.F.N. Lemes bem como auxílio financeiro.

¹Huang, L. et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1244–1251

²Korabecny, J.; et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6093–6095