

Síntese de novos derivados do ácido 5-clorosalicílico planejados como agentes anti-inflamatórios

Danielli O. Silva^{1,2} (IC)*, Priscilla S. Alves^{1,3} (PG), Andressa S. Oliveira (IC)^{1,4} e Luiz Antonio S. Romeiro^{1,2,3} (PQ). Email. danielli_silva@hotmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF. ²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-DF. ³Programas de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília-DF. ⁴Curso de Química, Universidade Católica de Brasília-DF.

Palavras Chave: NFkB, Ácido Anacárdico, Doença de Chron

Introdução

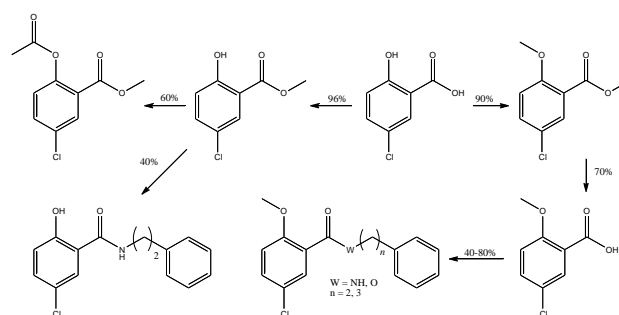
A doença de Crohn (DC) compreende uma das patologias crônicas relacionadas às doenças inflamatórias intestinais que afeta predominantemente a parte inferior do intestino delgado. As estratégias terapêuticas para a DC envolvem o desenvolvimento de reguladores da atividade do NFkB, inibidores TNF- α , inibidores proteossômicos e agonistas PPAR gama em face dos elevados níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α encontrados nas células epiteliais do cólon. Modificações estruturais no ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) levaram ao análogo 5-cloro-*N*-fenetilsalicilamida, o qual apresentou melhor perfil anti-inflamatório que 5-ASA. Utilizando o ácido 5-clorosalicílico como padrão e produto de partida, descrevemos neste estudo a síntese de novos derivados visando à compreensão das características moleculares relevantes ao planejamento racional de novos agentes terapêuticos inibidores NFkB/TNF- α .

Resultados e Discussão

A síntese dos novos derivados teve início pela esterificação do 5-CISA ao éster metílico por meio da esterificação de Fischer catalisada por H₂SO₄, em rendimento de 96% (DOS-1). De posse do metiléster, este foi acetilado com anidrido acético e ácido fosfórico em forno micro-ondas convencional à potência 3 por 3 minutos, levando à obtenção do derivado DOS-2 (60%). A fenetilamida do 5-CISA (DOS-3) foi obtida por aminólise do derivado DOS-1, em refluxo com etanol, em rendimento de 40%. O derivado 5-Cloro-2-metóxi-benzoato de metila (DOS-4) foi obtido em rendimento de 90% pela reação com iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona sob refluxo durante 10 horas. Hidrólise do derivado DOS-4 com LiOH/THF/H₂O à temperatura ambiente, durante 2 horas levou ao ácido correspondente (DOS-5) em rendimento de 70%. A partir de DOS-5, ésteres e amidas foram obtidos via cloreto de ácido pela reação com cloreto de tionila e DMF em hexano sob refluxo, seguido da adição individual dos álcoois (3-fenil-1-propanol e 2-fenil-1-

etanol) ou das aminas (3-fenil-1-propilamina e 2-fenil-1-etilamina) sob refluxo por 3 horas, em rendimentos que variaram de 40% a 60% para os ésteres e 60% a 80% para as amidas. Todos os compostos finais e intermediários foram caracterizados por métodos espectroscópicos de análise.

Figura 1. Rota sintética dos derivados 5-CISA.



Conclusões

Os intermediários e derivados-alvo foram obtidos em rendimentos satisfatórios, os quais foram caracterizados por métodos espectrofotométricos.

Novos estudos visando a obtenção dos ésteres e amidas com a hidroxila fenólica livre estão em andamento bem como a otimização de etapas que apresentaram baixo rendimento.

A avaliação farmacológica *in vitro* frente ao NF-kB bem como estudos *in vivo* para estabelecimento de relações estrutura-atividade compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, CNPq, UnB e UCB pelo apoio financeiro e bolsas de D.O. Silva, P. S. Alves, A. S. Oliveira e L. A. S. Romeiro, também ao CENAUREMN-UFC pelas espectroscopias.

¹ Kim, J. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 48.

² Sung, B., Pandey, M. K., Ahn, K. S., Yi, T., Chaturvedi, M. M., Liu, M., Aggarwal, B. B. *Blood*, **2012**, 4880.