

Síntese e Avaliação de Novos Agonistas PPAR Planejados a Partir do Líquido da Casca da Castanha de Caju

Thais de A. M. Ferreira^{1,2,3*} (PG), Lilia Magomedova⁴ (PG), Carolyn L. Cummins⁴ (PQ), Luiz A. S. Romeiro^{1,2,3} (PQ). Email: thais.am.ferreira@hotmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF. ²Laboratório de Desenvolvimento e Inovações Terapêuticas, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília-DF. ³Programa de Pós Graduação em Ciência Farmacêuticas, Universidade de Brasília-DF. ⁴Nuclear Hormone Receptors in Human Health and Disease, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto.

Palavras Chave: PPAR, LCC, Cardanol, Diabetes, Dislipidemia.

Abstract

Synthesis and Evaluation of Novel PPAR Agonists Designed From Cashew Nut Shell Liquid. 12 novel compounds designed from cardanol showed the ability to act as activators of PPAR α / γ as partial agonist ligands.

Introdução

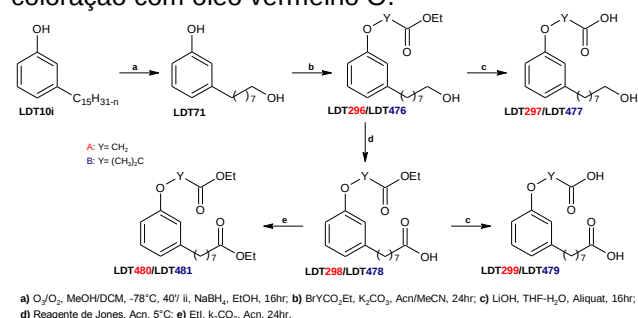
Receptores Ativados por Proliferadores Peroxissomais (PPARs) atuam como fatores de transcrição na regulação de processos metabólicos. Os fibratos, agonistas sintéticos PPAR α , controlam o metabolismo lipídico, através da redução de triglicerídeos e aumento do colesterol HDL. Por sua vez, as tiazolidinedionas, agonistas PPAR γ , atuam como sensibilizadores insulínicos e redutores dos níveis de glicose plasmática. Uma vez que as atuais terapias medicamentosas estão associadas a efeitos adversos severos, a síntese de novos ligantes com ação mediada por PPAR tem sido alvo de intensas pesquisas. Descrevemos neste trabalho a síntese e a avaliação farmacológica de novos ligantes PPAR planejados a partir do cardanol.

Resultados e Discussão

A mistura de cardanóis (10i), acetilada com AC₂O/H₃PO₄ sob radiação microondas em aparelho doméstico, foi submetida à ozonólise seguida de redução com NaBH₄, levando ao derivado LDT71. LDT71 foi submetido à reação de O-alkilação regioespecífica com 2-bromoésteres na presença de K₂CO₃ em Me₂CO/MeCN, sob refluxo, levando aos derivados LDT296/LDT476. Estes foram submetidos às reações de i) hidrólise com LiOH aos ácidos LDT297/LDT477; ii) e oxidação aos carboetóxiácidos LDT298/LDT478. Por sua vez, LDT298/478 foram submetidos à i) hidrólise aos diácidos (LDT299/LT479); e ii) esterificação com iodeto de etila em acetona, fornecendo os derivados diésteres, LDT480/LDT481.

Células HEK293 foram transfectadas com os plasmídeos, GAL4-hPPAR α e GAL4-hPPAR γ , tratadas com os compostos a 50 μ M e ensaiadas para a atividade de gene repórter luciferase. Hepatócitos primários e pré-adipócitos 3T3-L1 foram cultivados com ligantes a 25 μ M e 50 μ M, o RNA

extraído e as proteínas mensuradas por qPCR. Adicionalmente, a adipogênese foi evidenciada pela coloração com óleo vermelho O.



a) O₂/O₂, MeOH/DCM, -78°C, 40% II, NaBH₄, EtOH, 16hr; b) BrYCO₂Et, K₂CO₃, Acn/MeCN, 24hr; c) LiOH, THF-H₂O, Aliquat, 16hr; d) Reagent of Jones, Acn, 5°C; e) EtI, K₂CO₃, Acn, 24hr.

Figura 1. Série 8-(3-hidróxifenil)Octan-1-ol

LDT477 e LDT480 apresentaram perfil transcricional dual para PPAR α (EC₅₀ 21,0 μ M e 3,9 μ M) e PPAR γ (EC₅₀ 14,0 μ M e 21,1 μ M), respectivamente. Os referidos derivados aumentaram a captação e oxidação de ácidos graxos em hepatócitos primários, e foram considerados indutores de adipogênese em pré-adipócitos 3T3-L1.

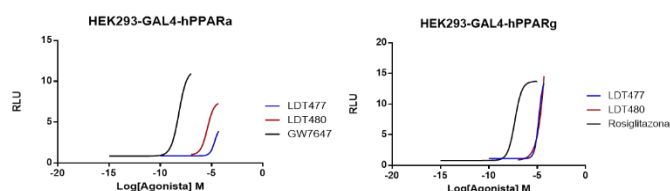


Figura 2. Curva dose-resposta dos derivados-alvo

Conclusões

12 derivados-alvo foram obtidos em rendimentos globais que variaram de 62% a 99%. E caracterizados por RMN e MS, os resultados farmacológicos evidenciaram a capacidade dos compostos em ativar a transcrição dos receptores. Os estudos sobre a cardiotoxicidade dos derivados compreende a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq (#290017/2013-0 e #490203/2012-4) pelo apoio financeiro e à UCB e UnB pelo uso de facilidades de seus laboratórios.

1. Hazlehurst J. M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes, Metabolism (2016), doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.001