

Síntese de Candidatos a Inibidores da Enzima FAAH e Moduladores Canabinóides Planejados a Partir do Cardanol

Camila de O. Miranda¹⁻³ (PG), **Luiz A. S. Romeiro**^{*1-3} (PQ) E-mail: luizromeiro@unb.br

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UnB-DF; ²Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB-DF; ³Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas – LDT/NMT/UNB;

Palavras Chave: Neuroproteção, Inibidores FAAH, Moduladores CBr, Planejamento Racional, Cardanol

Abstract

Synthesis of Novel FAAH Inhibitors and Cannabinoid Modulators Candidates Designed from Cardanol. 9 novel AEA-related ethanolamides – candidates to FAAHi/CBRMs – were obtained from technical cardanol in 47-92% yields.

Introdução

As doenças neurodegenerativas envolvem mais de seiscentas desordens no sistema nervoso, as quais podem ser hereditárias ou esporádicas e são caracterizadas pela disfunção progressiva do sistema nervoso. As *N*-acetilanolaminas, moléculas endógenas moduladoras de receptores canabinóides (CB) fazem parte das amidas de ácidos graxos (anandamida, palmitoiletanolamida e oleoiletanolamida).¹ Estes receptores, por sua vez, estão relacionados a diversos efeitos fisiológicos como analgesia, atividade anti-inflamatória e aquisição de memória.² Os inibidores de amidas hidrolases de ácidos graxos (FAAH) compreendem uma classe com alta relevância e potencial terapêutico, pelo aumento da disponibilidade de endocanabinóides que ativam os receptores PPARs e CB locais promovendo resposta neuroprotetora.³ Nesse contexto, este trabalho descreve a síntese de novas entidades químicas análogas à anandamida, candidatas a inibidores da enzima FAAH e moduladores canabinóides, planejadas a partir do cardanol.

Os compostos-alvo foram planejados a partir da mistura de cardanóis, em que a cadeia alquílica lateral (subunidade hidrofóbica) visa mimetizar as interações envolvidas no reconhecimento molecular de canabinóides endógenos pelos alvos propostos.

Resultados e Discussão

A mistura de cardanóis foi purificada em coluna cromatográfica, acetilada com $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ sob radiação microondas em aparelho doméstico e submetida à reação de ozonólise seguida de redução com NaBH_4 levando ao álcool LDT71. Este foi oxidado ao respectivo ácido carboxílico LDT108, sem proteção do fenol, via reação de Jones. LDT108 foi regioespecificamente esterificado com MeI na presença de NaHCO_3 em acetona sob refluxo. LDT108-OMe foi submetido a reações de *O*-alquilação com iodetos ou brometos de alquila –

etila a octila – com K_2CO_3 e DMF sob refluxo levando aos respectivos *O*-alcóxiésteres. Os intermediários-chave foram submetidos à reação de aminólise com etanolamina sob aquecimento, para obtenção das amidas-alvo.

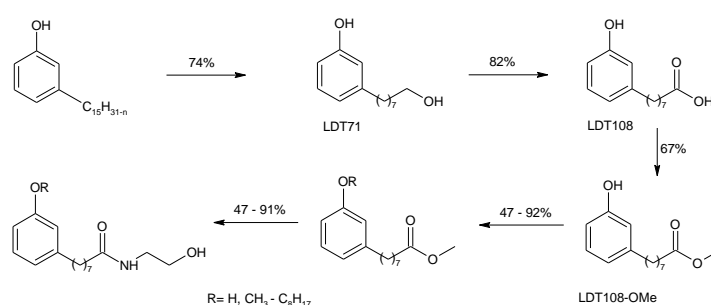


Figura 1. Rota sinética dos derivados-alvo

Tabela 1. Caracterização dos derivados-alvo.

Derivado	R	MM (g/mol)	P.f. (°C)	Rendimento (%)
COM1	CH ₃	293,401	40,2-42,0	87,9
COM2	C ₂ H ₅	307,427	40,5-42,2	47,5
COM3	C ₃ H ₇	321,454	43,2-44,7	61,8
COM4	C ₄ H ₉	335,480	40,7-41,5	91,5
COM5	C ₅ H ₁₁	349,507	36,1-38,0	48,7
COM6	C ₆ H ₁₃	363,534	41,2-43,2	69,1
COM7	C ₇ H ₁₅	377,560	43,5-45,2	55,3
COM8	C ₈ H ₁₇	391,587	42,4-43,2	60,2
COM9	H	335,480	-	58,2

Conclusões

Os produtos intermediários e finais foram obtidos em rendimentos razoáveis e caracterizados por RMN. A otimização das metodologias e a avaliação da atividade frente à enzima FAAH e receptores canabinóides, para estabelecimento de relações estrutura-atividade, compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES pela concessão de bolsa à COM, ao CNPq pelo auxílio financeiro e à UnB e à UCB pelo uso de facilidades em seus laboratórios.

¹ BENITO, C.; *et al.*, *Br J Pharmacol*, **2012**, v.166, p.1474-1489.

² MAZZOLA, C.; *et al.*, *Learn Mem*, **2009**, v.16, p.332-337.

³ EZZILI, C.; *et al.*, *Biorg Med Chem Lett*, **2010**, v.20, p.5959-5968.