

Viktor Saraiva Câmara** (IC), Jessé Sobieski da Costa (PG), Marco Antonio Ceschi* (PQ)

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, Campus do Vale, 91501-970,

*mceschi@iq.ufrgs.br, **viktor.saraiva@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), para a qual ainda não há um tratamento eficaz, é uma doença neurodegenerativa que se manifesta progressivamente no organismo, acarretando perda progressiva e irreversível das funções cerebrais. Apesar da natureza multifatorial desta doença, as estratégias terapêuticas atuais para o tratamento sintomático da DA baseiam-se primariamente na restauração do nível de acetilcolina. Neste sentido, a estratégia ou terapia colinérgica tem como alvo principal restaurar o nível da acetilcolina pela inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), responsáveis pela degradação da acetilcolina.¹

A Tacrina (1) foi o primeiro fármaco aprovado como inibidor de colinesterases (ChE) pela FDA (*Food and Drug Administration* - dos Estados Unidos) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA). (Figura 1). É conhecido da literatura que compostos diméricos da bis-tacrina (2), possuem maior atividade inibitória por interagir com os dois sítios ativos das ChE.²

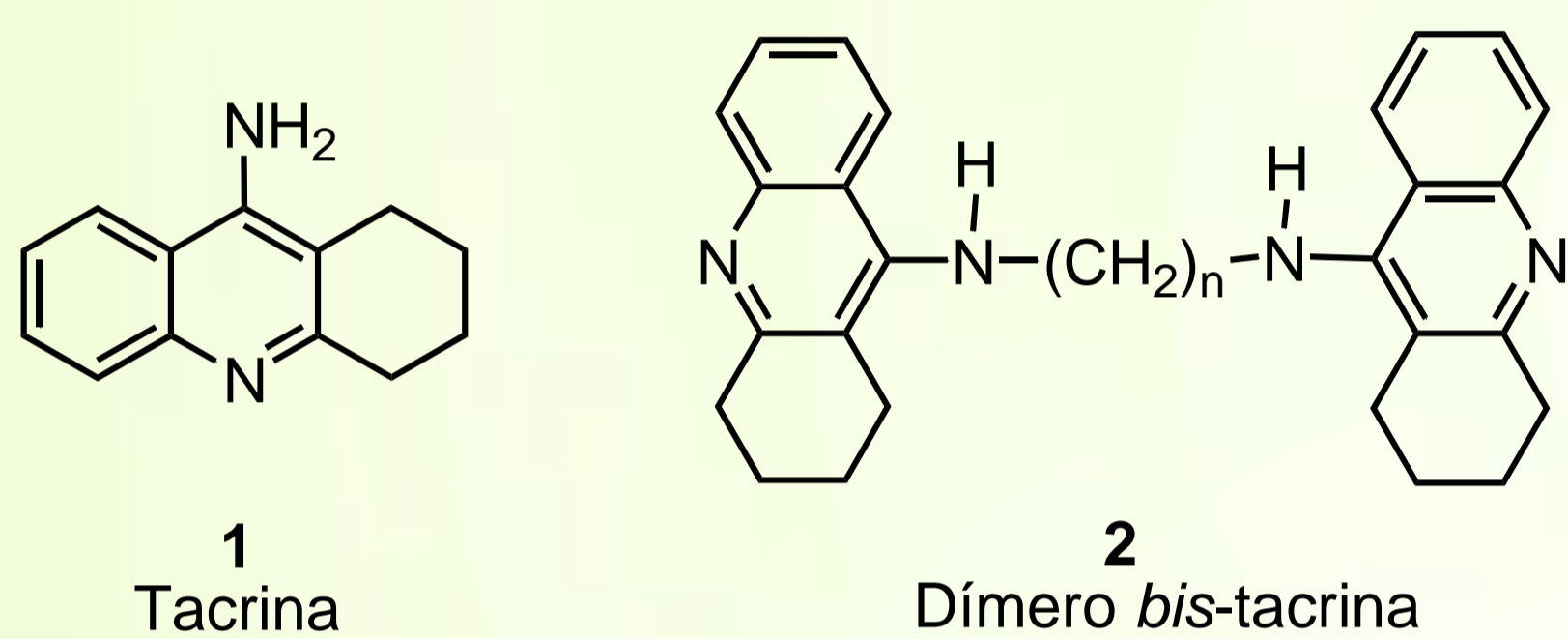


Figura 1: Tacrina e dímero *bis*-tacrina.

Após a aprovação da tacrina como fármaco para o tratamento da DA e considerando a sua facilidade de síntese, fortaleceu-se a busca por compostos análogos que possam aumentar o potencial inibidor de AChE e, ao mesmo tempo, provocar menos efeitos colaterais. Nosso grupo de pesquisa está envolvido na síntese de inibidores de enzimas ChE como potenciais fármacos para a DA.^{3,4} Como parte de nossos estudos direcionados para a síntese e a avaliação biológica de compostos com atividade inibitória de ChE, descrevemos aqui a síntese de uma nova série de híbridos tacrina-tianeptina ligados por uma cadeia espaçadora alquílica (Figura 2).

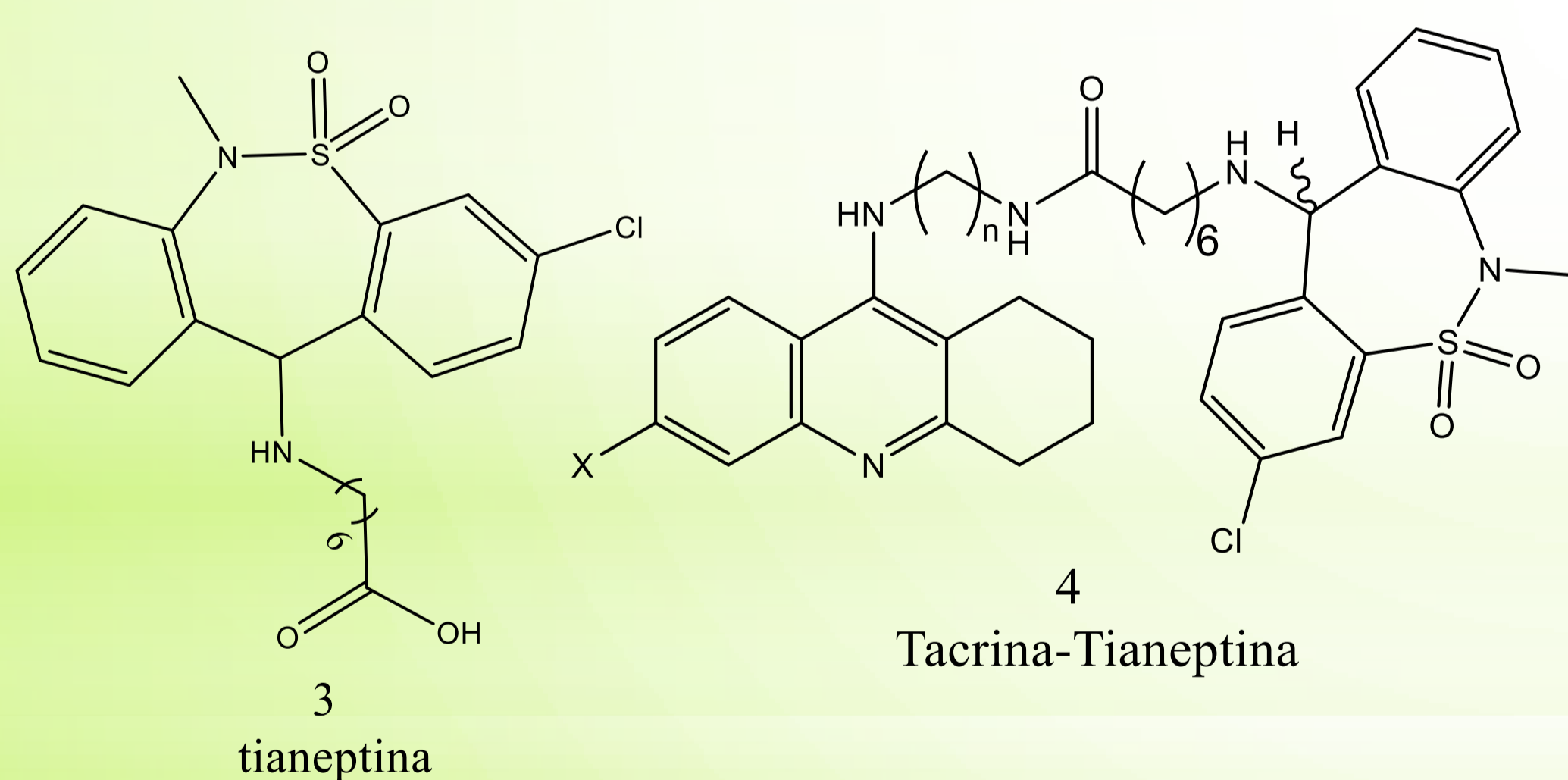
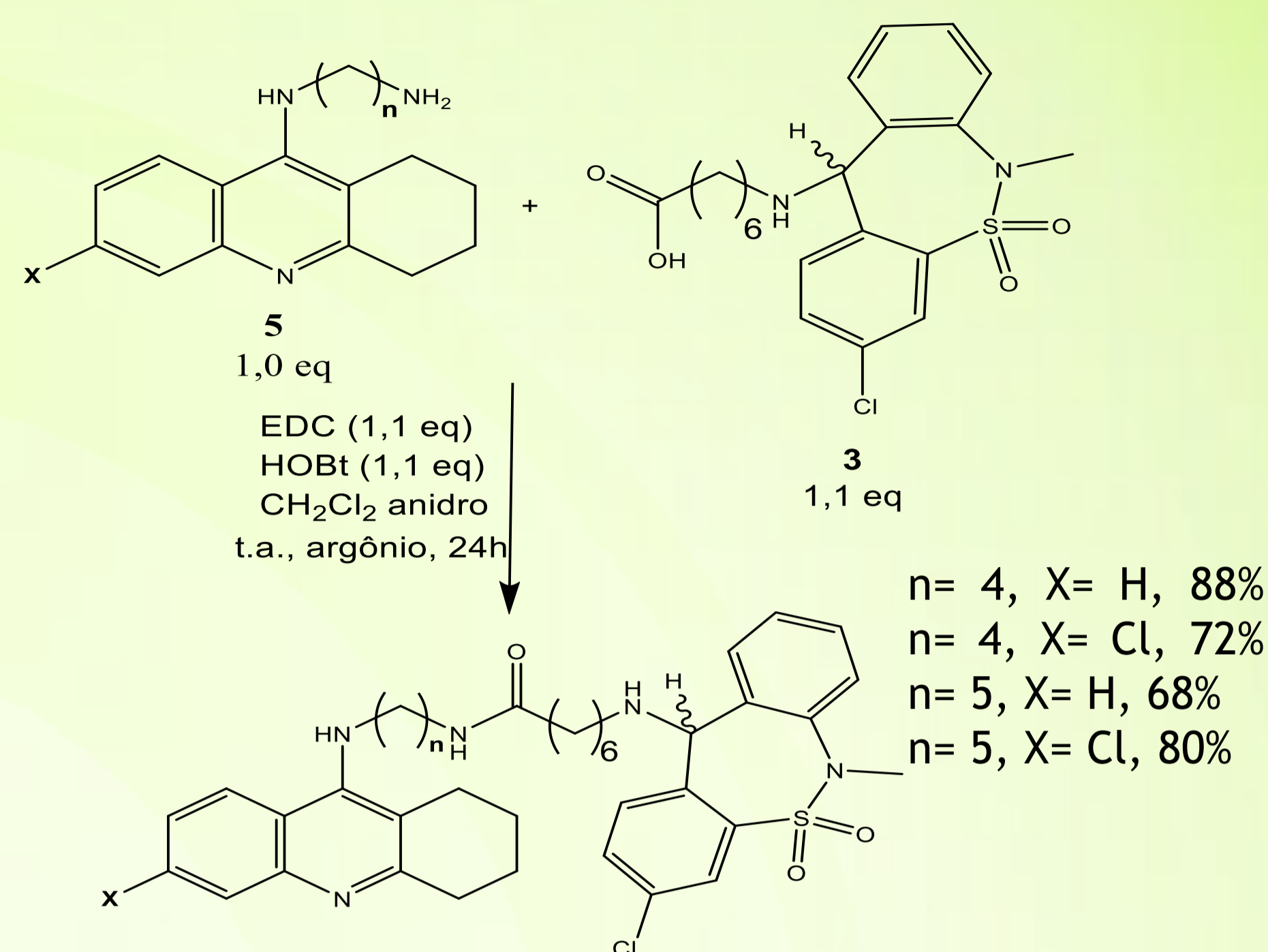


Figura 2: Tianeptina e híbridos tacrina-tianeptina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme mostrado no Esquema 2, a síntese dos híbridos tacrina-tianeptina foi realizada a partir da reação entre a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina 5 e a tianeptina 3, através da reação de substituição nucleofílica acílica (S_NAc). Resultados preliminares já haviam sido obtidos usando a N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), que possui conhecida eficiência na amidação de ácidos carboxílicos diversos, onde os híbridos foram obtidos com rendimentos em torno de 60%.⁵ Neste trabalho os objetivos foram ampliar o escopo de compostos e investigar o uso de outra carbodiimida: a 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), utilizada juntamente com o aditivo 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt)⁶, mostrados no Esquema 2. Obteve-se os híbridos com rendimentos em torno de 80%. Portanto, o uso de EDC/HOBt se mostrou mais eficiente quando comparado com o resultado obtido anteriormente com DCC.



Esquema 2: Síntese dos híbridos tacrina-tianeptina utilizando EDC e HOBt

Os híbridos foram avaliados quanto a inibição das enzimas AChE e BuChE. Esses ensaios foram realizados no Departamento de Bioquímica - Instituto de Ciências Básicas da Saúde - UFRGS. A Tabela 1 apresenta os resultados de atividade de inibição das enzimas colinesterases das moléculas mais ativas e do Bis(7)-tacrina.

Tabela 1: Atividade de inibição dos compostos tacrina-tianeptina sobre AChE e BuChE.

Entrada	n	X	IC ₅₀ (nM)		Razão do IC ₅₀ BuChE/AChE
			AChE	BuChE	
1	6	H	115,94 ± 12,62	3,79 ± 1,04	0,03
2	4	H	156,19 ± 13,47	3,59 ± 1,05	0,02
3	3	6-Cl	6,79 ± 1,37	52,44 ± 7,83	7,72
4	2	6-Cl	8,01 ± 3,13	47,33 ± 12,67	5,90
5	Bis-(7)-tacrina		5,33 ± 0,48	38,30 ± 10,93	7,18

Os híbridos tacrina-tianeptina foram ativos na inibição das enzimas colinesterases. A maioria dos híbridos demonstrou maior capacidade de inibição da BuChE, em comparação com o bis(7)-tacrina, especialmente a série com X= H, que mostrou inibição significativa. Os híbridos com X= Cl demonstraram maior seletividade para inibição da AChE, sendo que o composto com n=3 mostrou atividade de inibição da AChE próxima a do bis(7)tacrina.

CONCLUSÕES

Nesse trabalho foram obtidos híbridos tacrina-tianeptina via reação de substituição nucleofílica acílica. Observou-se maior rendimento para a reação utilizando-se EDC como agente de acoplamento. As amostras foram avaliadas quanto a inibição das enzimas AChE e BuChE. A maioria dos híbridos foram mais ativos do que o bis(7)-tacrina na inibição da BuChE, especialmente a série com X=H. Os híbridos com X=Cl foram mais seletivos para AChE, sendo o composto com n=3 o mais ativo da série para inibição da AChE.

AGRADECIMENTOS



Colaborações - Avaliação Biológica
Instituto de Ciências Básicas da Saúde - UFRGS
Eduardo Konrath (PQ);
Carlos A. S. Gonçalves (PQ)

REFERÊNCIAS

1. Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M.; *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 329.
2. Kozurkova, M.; Hamulakova, S.; Gasova, Z.; Paulikova, H.; Kristian, P.; *Pharmaceuticals* 2011, 4, 382.
3. Pisoni, D. S.; da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 526.
4. da Costa, J. S.; Pisoni, D S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2009, 20, 1448.
5. Fang, L.; Kraus, B.; Lehmann, J.; Heilmann, J.; Zhang, Y.; Deckera, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2905.
6. Valeur, E.; Bradley, M.; *Chem. Soc. Rev.* 2009, 38, 606.