

Síntese de híbridos inibidores de colinesterases, contendo os núcleos tacrina, lofina e carboidratos, compostos com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer.

Gabriela Da Costa Franarin** (IC), 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, **gabifranarin@hotmail.com

INTRODUÇÃO

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

A Tacrina (Figura 1) foi o primeiro fármaco aprovado como inibidor de colinesterases (ChE) pela FDA (*Food and Drug Administration* – dos Estados Unidos) para o tratamento da DA, entretanto possui efeitos colaterais, como hepatotoxicidade. Porém, considerando a facilidade sintética e que estudos recentes disponíveis na literatura evidenciaram maior atividade biológica para os homodímeros bis(7)-tacrina, contendo espaçadores com sete átomos de carbono, vários protótipos diméricos e híbridos contendo o núcleo tacrina surgiram recentemente na literatura como potenciais fármacos para o tratamento da DA.

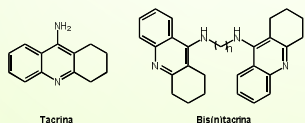


Figura 1: Tacrina e dímero bis-tacrina

Devido à complexidade da DA e seu caráter multifatorial, os pesquisadores vêm buscando síntese de moléculas multialvo que possam interagir com diferentes fatores da doença, visando bloquear o seu progresso, mais do que apenas amenizar seus sintomas. Essa nova estratégia geralmente envolve a síntese de moléculas híbridas que contêm dois ou mais núcleos farmacológicos, na qual nosso grupo vêm se dedicando.^{2,3} Dentre os núcleos utilizados pelo grupo estão a lofina (2,4,5-trifenil-1H-imidazol) (Figura 2), que apresentou atividade de inibição de ChE.² Sabendo da importância biológica dos carboidratos, que são as macromoléculas mais abundantes e facilmente disponíveis da natureza, neste trabalho realizou-se a síntese de dois conjuntos de híbridos, tacrina-carboidratos e lofina-carboidratos contendo os dois núcleos tacrina e lofina unidos por uma cadeia espaçadora alquílica. Desenvolveu-se previamente a síntese dos precursores 1,n-alquilaminolofina. A estratégia de síntese incluiu como etapa chave uma reação tetracomponente.

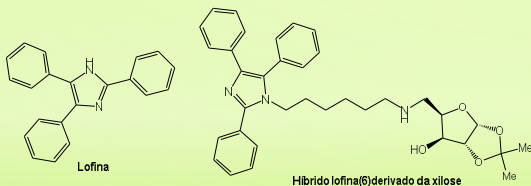
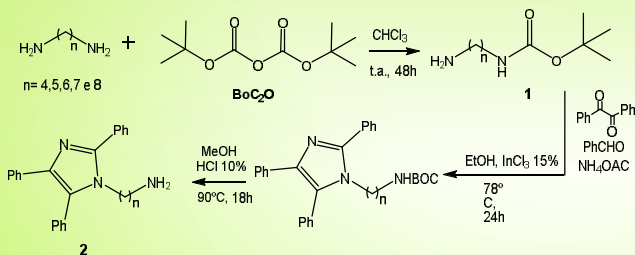


Figura 2. Lofina e híbrido derivado de carboidrato.

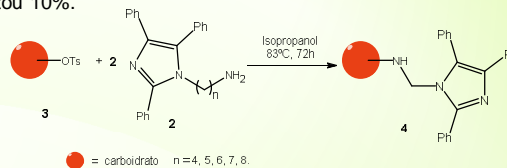
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese de ambos os híbridos foi necessário fazer a proteção das 1,n-alcanodiaminas utilizando di-*tert*-butil-carbonato (Boc₂O), para posterior reação de condensação tetracomponente, levando à formação dos compostos *tert*-butil-(n-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)alquil)-carbamatos (1).^{3,4} A reação de desproteção destas amins em meio ácido levou a formação dos intermediários 1-(1,n-diaminoalquil)-lofinas de interesse (2) (Esquema 1).



Esquema 1: Rota sintética para a formação das 1-(1,n-diaminoalquil)-lofinas.

Os híbridos lofina-carboidratos (4) foram sintetizados através da reação de substituição nucleofílica das 1,n-alquilamino-lofinas (2) nos derivados tosilados dos carboidratos (3) (Esquema 2).⁵ Inicialmente adotou-se o tempo de 24 horas para a reação, entretanto como sobrou material de partida (MP), prolongou-se o tempo para 72 horas. Ainda assim o MP não foi totalmente consumido, contudo o rendimento aumentou 10%.



Esquema 2. Síntese dos híbridos lofina-carboidratos.

Tabela 1. Síntese dos híbridos lofina-carboidratos.

Híbrido	Carboidrato	n	Rend.*
	Xilose	6	64% (24h) 72% (72h)
	Xilose	7	Em andamento
	Xilose	4	Em andamento

* Após purificação por cromatografia em coluna.

O nosso grupo de pesquisa está envolvido na síntese de híbridos contendo carboidratos, por exemplo um resultado preliminar de atividade de inibição das enzimas colinesterases mostraram que um híbrido contendo o núcleo tacrina conectado com a xilose (híbrido tacrina(6) derivado da xilose), mostrou atividade de inibição de ambas enzimas AChE e BuChE e uma seletividade para a enzima BuChE (Figura 3).

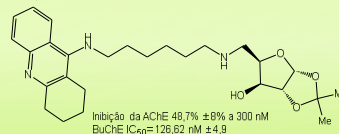


Figura 3. Híbrido tacrina(6) derivado da xilose.

CONCLUSÕES

Nesse trabalho foram sintetizados e caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C híbridos contendo os núcleos lofina, tacrina e derivados de carboidratos conectados por uma cadeia alquílica. Todos os híbridos sintetizados serão avaliados quanto a inibição das enzimas AChE e BuChE.

AGRADECIMENTOS



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

REFERÊNCIAS

1. Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M.; *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 329.
2. Da Costa, et. al. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 62, 556.
3. Ceschi, M.A., et. Al. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, xxx
4. Dardonville, C.; Fernandez-Fernandez, C.; Gibbons, S. L.; Ryan, G. J.; Jagerovic, N.; Gabilondo, A. M.; Meanab, J. J.; Calladob, L. F.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 6570.
5. Wouters, A. W.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S.; *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2351.