

SÍNTESE DE NOVAS 4-PIRINIL-AMIDAS COMO PROTÓTIPOS HETERODIMÉRICOS POTENCIALMENTE ÚTEIS NO TRATAMENTO MULTIFATORIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Juliana Silva de Souza¹, Luciana Luiz de Azevedo² e Arthur Eugen Kümmerle³

1. *Graduação em Química - Bolsista PIBIC; 2. Mestrado PPGQ - UFRRJ; 3. Professor adjunto, DEQUIM, UFRRJ.*

INTRODUÇÃO

O conhecimento dos distúrbios de neurotransmissores na doença de Alzheimer tem levado ao desenvolvimento de fármacos com efeitos sintomáticos, que são aprovados em muitos países. Estes fármacos atuam sobre o estado comportamental do paciente, mas não necessariamente na cura da doença. Avanços da pesquisa na patogênese molecular da doença de Alzheimer também têm levado a novos fármacos como potenciais modificadores da doença, que agora vêm sendo utilizado em ensaios clínicos. Assim, este projeto tem por objetivos o desenvolvimento químico e avaliação farmacológica de diversos derivados heterociclos como possíveis agentes híbridos na inibição de enzimas envolvidas na DA. O planejamento estrutural destes tem como fundamento a construção de compostos híbridos simbióticos capazes de atuar inibindo simultaneamente alvos que contribuam para a instalação e manutenção da DA. Dentre estes pode-se citar a AChE e BuChE, cuja inibição leva a uma melhora no quadro de sintomas da doença, e PDE4, que está envolvida em processos inflamatórios neuronais.

METODOLOGIA

Segue no Esquema 1 a metodologia para a síntese dos protótipos piridinil-amidas planejados, que podem ser facilmente obtidos pela reação da ftalimida com os dibromos alcanos de cadeias variadas. Estes brometos (2) podem ser reagidos com a isovanilina em meio básico levando ao benzaldeído substituído (3). Este pode ser oxidado ao ácido (4), pelo uso do ácido sulfâmico (H_2NSO_3H) e clorito de sódio ($NaClO_2$). Com isso, foi preparada a primeira parte do bloco para a construção das piridinil-amidas, que através de reação de ativação da carbonila, utilizando-se cloreto de tionila, seguido de acoplamento com a 2,4-dicloro-4-aminopiridina em meio de trietilamina e DMF pode gerar o produto 5 (Esquema 1).

Esta amida formada (5) possui o grupo de proteção ftalimida que pode ser desprotegido por reação com hidrato de hidrazina, levando ao grupo amina livre em 6. Este composto, que por sua vez possui caráter nucleofílico, pode ser reagido com a tacrina por meio de uma substituição nucleofílica aromática, originando os heterodímeros (1) planejados, composto (7).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa da síntese do intermediário do projeto foi bem sucedida, porem através da cromatografia de camada delgada fina foi visto dois produtos formados sendo que o desejado era o majoritário, os produtos obtidos eram produtos de monosubstituição a ftalimida e di-substituições foram separados por cromatografia flash automatizado, Isolera[®]. Foi obtido um rendimento variando entre 85-95%. Na segunda etapa, a reação foi bem sucedida, porem, não foram obtidos um rendimento como era o esperado devido a baixa solubilidade do composto (3) na reação que dificultava o processo de purificação na coluna cromatográfica. Na terceira etapa, foram feitos diversos testes para chegar à metodologia indicada acima onde se obteve os melhores rendimentos variando entre 85-95% e a reação foi bem sucedida. O método de isolamento utilizado foi de precipitação em gelo. Todos os produtos obtidos em cada reação foram analisados por RMN para certificar-se que era o produto desejado que havia sido formado. As próximas etapas ainda estão sendo testadas com diversas metodologias.

Esquema 1. Planejamento sintético dos compostos piridinil-amidas

CONCLUSÃO

A síntese dos compostos até o momento vem se mostrando viável e os produtos obtidos foram caracterizados e confirmados por técnicas espectroscópicas como RMN. Uma vez finalizada a síntese, temos como previsão a avaliação farmacológica dos mesmos frente a inibição de colinesterases e PDE4.

BIBLIOGRAFIA

1. Tábuas de mortalidade do IBGE para o ano de 2008 em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2008/defaulttab.shtm>.
2. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. (2007) *Curr. Med. Chem.*, 14, 1829.
3. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. (2008) *Curr. Drug Ther.*, 3, 1.
4. Georgianna, W. E.; Lusic, H.; Mclver, A. L.; Deiters, A. (2010) *Bioconj. Chem.*, 21, 1404.
5. Liu, A.; Huang, L.; Wang, Z.; Luo, Z.; Mao, F.; Shan, W.; Xie, J.; Lai, K.; Li, X. (2013) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 1548
6. Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gomez, T.; Munoz-Torrero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M. V.; Camins, A.; Pallas, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J. (2008) *J. Med. Chem.*, 51, 3588.
7. Ellman, G. L.; Courtney, D.; Andres Jr, V.; Featherstone, R. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.* 7, 88.
8. K. Ingkaniman, C. M. de Best, R. van der Heijden, A. J. P. Hofte, B. Karabatak, H. Irth, J. van der Greef, R. Verpoorte (2000). *J. Chromatogr. A*, 872, 61.