

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE SULFONAMIDAS LIPOFÍLICAS FRENTE À AGREGAÇÃO DA α -SINUCLEÍNA

Palavras-Chave: parkinson, sulfonamidas, sinucleína

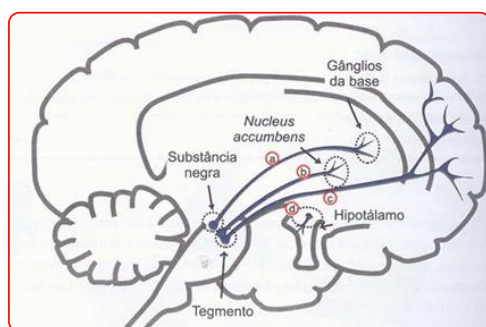
Autores/as:

Ítalo Caetano Canevari da Silva [Faculdade de Ciências Farmacêuticas]

Prof.^a Dr.^a Wanda Pereira Almeida [Faculdade de Ciências Farmacêuticas]

INTRODUÇÃO:

A doença de Parkinson (PD) é uma desordem neurodegenerativa, com manifestações clínicas mais comuns, rigidez muscular, tremor e bradicinesia. Estas manifestações são derivativas de uma redução dos níveis do neurotransmissor dopamina na via nigro-estriatal (CARSON, 1959).



- a: Via Nigroestriatal
- b: Via Mesolímbica
- c: Via Mesocortical
- d: Via Túbulo-infundibular

Figura 1. Principais Vias dopaminérgicas

Esta doença pode ser identificada através da procura de marcadores patológicos denominados como corpos de Lewy. Estas estruturas são inclusões citoplasmáticas constituídas principalmente da proteína α -sinucleína (α -SYN), uma proteína com uma capacidade auto-agregante (OTTOLINI, 2017). Em um estudo realizado por Kurnnik, identificou como moléculas baseadas na naftilsulfonamida, fundamentadas em um caráter lipofílico presentes nas sulfonamidas (KURNNIK, 2018).

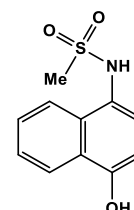


Figura 2. Estrutura química da Naftilsulfonamida ou (4-Hidroxi-naften-1-il)sulfonamida

Seguindo o mesmo fundamento, o presente projeto visa a síntese teórica e avaliação de sulfonamidas lipofílicas como potenciais inibidores da agregação da proteína α -SYN.

METODOLOGIA:

Este estudo apresentou como metodologia a busca de informações na literatura científica para embasamento do modelamento teórico das moléculas "Leads" e sua rota sintética, além da utilização de softwares como SwissADME e ChemDraw para o desenvolvimento das moléculas assim como a análise físico química e suas propriedades farmacoterapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Ao todo foram modeladas quarenta e nove moléculas de sulfonamidas, após uma análise minuciosa, definiu-se seis moléculas como potenciais "Leads". Essas moléculas apresentaram promissores resultados demonstrados pela análise do software SwissADME, onde demonstraram um alto grau de lipofilicidade, solubilidade, "Druglikeness" e outras propriedades químico-medicinais, farmacocinética e físico-químicas.

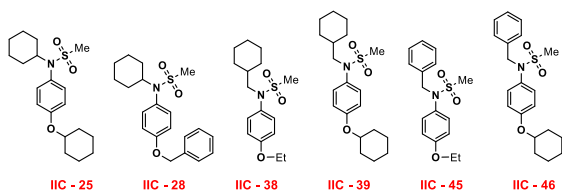


Figura 3. Estruturas das moléculas "Leads"

Após o modelamento das moléculas de interesse, iniciou-se o estudo para o desenvolvimento de uma rota sintética de fácil reprodutibilidade e de baixo custo chegando a uma alquilação de fenóis com Carbonato de Potássio (K_2CO_3).

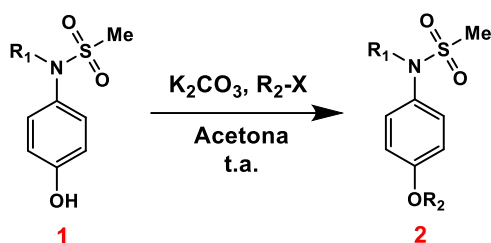


Figura 4. Alquilação de Fenóis com K_2CO_3

CONCLUSÕES:

Neste projeto conclui-se que houve uma criação de uma biblioteca de moléculas com promissoras propriedades terapêuticas para a inibição da agregação de α -SYN, exercido teoricamente pelas seis moléculas "Leads". Pode-se concluir também que através deste projeto criou-se uma base teórica de grande confiabilidade para um futuro desenvolvimento prático da rota sintética e comprovação dos resultados obtidos através deste estudo teórico. Ainda que outras rotas sintéticas possam ser desenvolvidas para a síntese destas moléculas, o presente projeto fornece descrições essenciais para esta ramificação sintética.

BIBLIOGRAFIA

- CARSON, A. **The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system.** *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 490-493.
- OTTOLINI, D.; *et al.* **Alpha-synuclein at the intracellular and the extracellular side: functional and dysfunctional implications.** *Biol. Chem.*, 2017, 398, 77-100.
- KURNNIK, M.; *et al.* **Potent α -Synuclein Aggregation Inhibitors, Identified by High-Throughput Screening, Mainly Targeting the Monomeric State.** *Cell Chem. Biol.*, 2018, 25, 1389-1402.