



PREPARAÇÃO DE UM HÍBRIDO MOLECULAR DA TACRINA E IBUPROFENO

Laura Bissoli de Mello ** 1, Wanda Pereira Almeida *1

*wanda@iqm.unicamp.br, **laura.bissoli@gmail.com

¹Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

Serviço de Apoio ao Estudante SAE/UNICAMP

Palavras Chave: Alzheimer – Ibuprofeno - Tacrina



Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa crônica, responsável por cerca de 50-60 % do número total de casos de demência entre pessoas acima de 65 anos, atingindo mais de 20 milhões de pessoas. Dentre os inúmeros tratamentos pode-se citar os inibidores de acetilcolinesterase (AChE). Vários medicamentos foram sintetizados na última década, principalmente aqueles inibidores da AChE, como tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina, o mais recente deles (Figura 1).

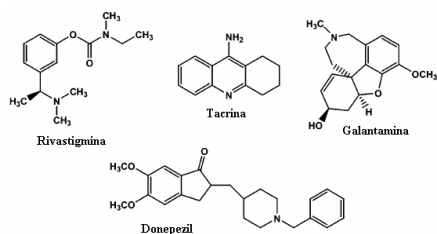


Figura 1: Medicamentos inibidores de AChE para tratamento da DA

A AChE é uma enzima que possui em sua estrutura dois sítios ativos, um mais interno (catalítico) e outro periférico. Quando inativada por um medicamento em seu sítio catalítico, a enzima não degrada a acetilcolina, prolongando o efeito desse neurotransmissor e consequentemente contribuindo para o retardamento da neurodegeneração em pacientes com DA. Além disso, sabe-se que a AChE exerce uma segunda função, não-colinérgica, em seu sítio periférico, em que contribui para o processamento e deposição da proteína β -amilóide (β); quando depositada, ocorre a fibrilogênese no interior da célula, provocando a morte da célula neural.

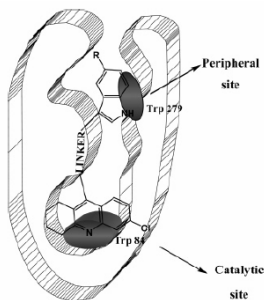
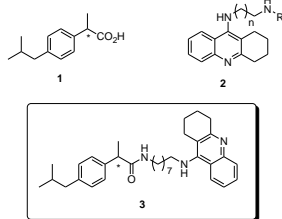


Figura 2: Esquema da acetilcolinesterase, seus sítios ativos e a interação de medicamento com os resíduos de aminoácidos.

Figura 3. Ibuprofeno (1), derivados de tacrina (2) e alvo sintético deste projeto (3)

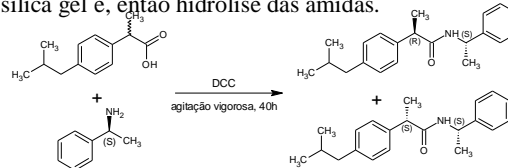


Estudos epidemiológicos indicam que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), como o ibuprofeno, leva à uma redução do risco de desenvolvimento de DA, podendo este se ligar ao sítio periférico da AChE.

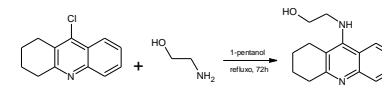
Materiais e métodos

Isolamento e resolução do ibuprofeno

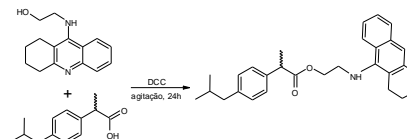
O ibuprofeno foi isolado de comprimidos Alivium® 600mg, e o método para a separação dos dois enantiômeros envolveu a formação de um par de diastereoisômeros, reagindo-o com (S)-(-)-metilbenzilamina em DCC, seguido de separação via cromatografia em coluna de sílica gel e, então hidrólise das amidas.



Substituição nucleofílica aromática da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina pelo espaçador etanolamina comerciais.



Esterificação do composto substituído com ibuprofeno racêmico.



Resultados e conclusões

A reação de formação das amidas a partir do ibuprofeno apresentou bom rendimento, porém as hidrólises não foram bem sucedidas. Foram testadas condições ácidas e básicas, porém sem rendimentos consideráveis.

Esperava-se que a etapa mais complicada do projeto fosse a de substituição nucleofílica aromática, porém esta apresentou-se com bom rendimento (69%) e alto grau de pureza, evidenciada pelas técnicas de espectroscopia no IV, RMN-¹H e Espectrometria de Massas.

Já a etapa de esterificação apresentou-se ineficaz nas condições utilizadas. Por cromatografia em camada fina, observamos que houve o consumo dos materiais de partida, mas a etapa de purificação se mostrou problemática, e o produto desejado, puro, foi obtido em baixíssimo rendimento químico (<10%).

Estudos de docking empregando vários espaçadores estão sendo realizados em nosso laboratório, para que seja selecionado o espaçador que permitir melhor interação entre os dois sítios da acetilcolinesterase. Este estudo faz parte do projeto de tese de Doutorado da aluna Thais Cristina Souza (IQ-UNICAMP).

Agradecimentos

