

Síntese de derivados aminoglicosídeos como potenciais protótipos na busca de um fármaco seguro para o tratamento da Doença de Ménière

Flávio R. Pinsetta¹(PG)*, Miguel A. Hyppolito² (PQ), Ivone Carvalho¹(PQ) *flaviopinsetta@ig.com.br*

1-Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, Av. do Café S/N, 14040-903, Ribeirão Preto, SP.

2- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Av. dos Bandeirantes 3900, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Palavras Chave: Derivados aminoglicosídeos, doença de Ménière, glicosilação

Introdução

Os aminoglicosídeos são importantes antibióticos para o tratamento de muitas infecções bacterianas graves. A nefrotoxicidade e ototoxicidade são características desta classe. Sabe-se que a Doença de Ménière pode ser tratada através da destruição seletiva das células vestibulares da orelha, preservando-se as células cocleares. O estudo de relação estrutura-toxicidade dos resíduos de fragmentação de antibióticos aminoglicosídeos pode originar produtos simplificados, tais como 2-desoxi-estreptamina, estreptidina, neobiosaminida de metila, assim como seus respectivos derivados pseudo-dissacarídeos, contendo diferentes unidades monossacarídicas, como glicose, galactose e glicosamina, com atividade vestibular seletiva, dissociada da atividade coclear, mais seguros para o tratamento da Doença de Ménière.^{1,2} O objetivo do trabalho foi realizar a fragmentação química do antibiótico neomicina, para obtenção de 2-desoxi-estreptamina, base para síntese de seus derivados pseudo-dissacarídeos, os quais serão avaliados quanto sua cocleo e vestibulo toxicidade.

Resultados e Discussão

A síntese do acceptor glicosídico (5) derivado de neomicina (1) foi realizada em quatro etapas com um rendimento global de 9,3%, envolvendo hidrólise ácida de sulfato de neomicina (1) para obtenção do aminociclitol bromidrato de 2-desoxi-estreptamina (2), seguido da conversão dos grupos amino a azido (3), peracetilação (4) e desacetilação enantiomericamente seletiva, utilizando-se lipase de *Candida Antarctica* (Figura 1).

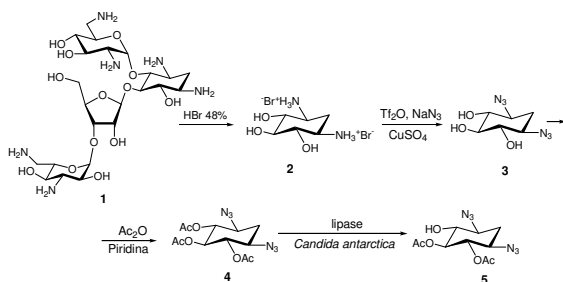


Figura 1. Obtenção de acceptor glicosídico (5), derivado do antibiótico aminoglicosídeo sulfato de neomicina (1).

A obtenção de pseudos-dissacarídeos foi realizada pela reação de glicosilação do acceptor 5 com doadores de galactose (6) e glicose (7), também devidamente funcionalizados, contendo grupo tricloroacetimidato ligado ao carbono anomérico em posição α , e utilizando TMSOTf como promotor da reação de glicosilação. Os produtos 8 e 9 foram obtidos com rendimentos de 86 e 89%, respectivamente, relacionados apenas aos anomeros β (Figura 2). Os pseudos-dissacarídeos 8 e 9 foram desprotegidos pelo tratamento com metóxido de sódio, resultando nos produtos 10 e 11, os quais estão sendo testados em ensaios *in vivo*, em orelhas de camundongos, para avaliação da atividade vestibular e coclear.

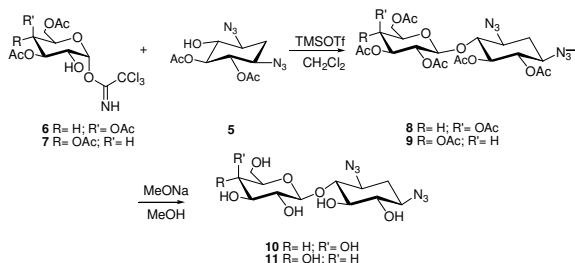


Figura 2. Pseudos-dissacarídeos 8-11, sintetizados a partir da reação de glicosilação do acceptor derivado azido-ciclitol (5) com doadores de galactose (6) e glicose (7), catalisada por TMSOTf.

Conclusões

Os melhores doadores glicosídicos empregados nas reações de glicosilação foram aqueles contendo grupo abandonador tricloroacetimidato (6 e 7). O acceptor azido-ciclitol 5 foi glicosilado na presença de TMSOTf e forneceu os pseudo-dissacarídeos 8-11, seletivamente ligados na posição anomérica β e em rendimentos elevados.

Agradecimentos

FAPESP

¹ Silva, J. G.; Hyppolito, M. A.; de Oliveira, J. A. A.; Corrado, A. P.; Ito, I. Y.; Carvalho, I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 3624.

² Kotecha, B. Richardson, G. P. *Hering Research*, **1994**, 73, n.2, 173.