

Síntese de inibidores potenciais de caspases

Eduardo Hilário Bontempo Silva¹ (PG), Paulo Marcos Donate^{1*} (PQ), Flávio da Silva Emery² (PQ), Gino Del Ponte² (PQ), Mauro Marchetti³ (PQ)

* e-mail: pmdonate@usp.br

¹ Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900, 14040-901, Ribeirão Preto-SP.

² Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida do Café s/nº, 14040-903, Ribeirão Preto, SP.

³ Instituto de Química Biomolecular, Conselho Nacional de Pesquisa, Via Monte Arana 8, 07043, Sassari, Itália.

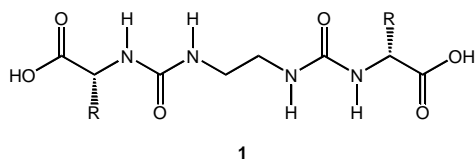
Palavras Chave: Caspases, inibidores de caspases, síntese, ensaios biológicos

Introdução

As doenças neurodegenerativas (como as doenças de Alzheimer, Huntington e Parkinson) são altamente incapacitantes e caracterizadas pela perda de uma ou mais funções do sistema nervoso. Essas doenças são incuráveis atualmente e as terapias usadas apresentam resultados pouco produtivos. Uma característica comum das doenças neurodegenerativas é a apoptose, ou morte de alguns tipos específicos de células neuronais. Ficou comprovado que a redução da apoptose pode ser conseguida pela inibição da atividade das caspases, que são proteases específicas capazes de reconhecer vários aminoácidos adjacentes.¹

Atualmente o planejamento racional de novos compostos inibidores de caspases ainda se encontra em uma fase bastante precoce. Na tentativa de gerar novas moléculas com esta propriedade, aplicamos técnicas de *docking* molecular e *screening* virtual, utilizando o serviço livre da *web* – *DockBlaster*, que usa o programa DOCK 3.5.54 e a base de dados ZINC, para gerar e posteriormente selecionar compostos de interesse químico e biológico. Com base na análise dos dados já conhecidos sobre o farmacóforo e as principais interações com os inibidores dos peptídeos das caspases,² várias estruturas de moléculas peptidomiméticas foram selecionadas, baseando-se na estrutura de inibidores conhecidos de caspases. A estrutura de uma das moléculas obtidas através desses estudos é mostrada na figura 1.

Como parte do nosso interesse na obtenção de produtos com atividade biológica, nós planejamos sintetizar diversos derivados do composto **1**.

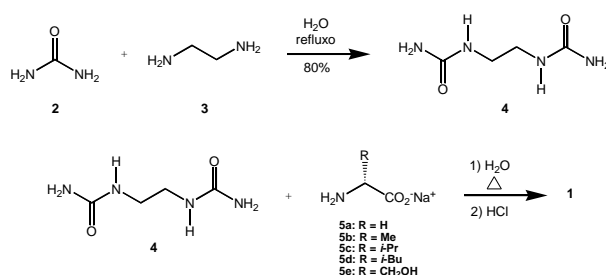


1

Figura 1. Estrutura de uma molécula com potencial para a inibição das caspases.

Resultados e Discussão

A estratégia sintética utilizada para a obtenção de derivados do composto **1** é mostrada no esquema 1. A reação de ureia (**2**) com etilendiamina (**3**) sob refluxo em meio aquoso forneceu a etilenodiureia **4**, com bom rendimento. No momento, estamos realizando a reação do composto **4** com vários tipos de sais de aminoácidos naturais [glicina (**5a**), alanina (**5b**), valina (**5c**), leucina (**5d**) e serina (**5e**)] a fim de obter diferentes derivados do composto **1**, os quais, após purificação e caracterização, serão submetidos a ensaios biológicos.



Esquema 1. Síntese de vários derivados de **1**.

Os primeiros ensaios de cinética enzimática a serem realizados com os derivados obtidos, juntamente com os estudos de relações entre a estrutura química e a atividade enzimática apresentada, deverão indicar novas estruturas ou alterações nos esqueletos das moléculas que poderão via a apresentar maior atividade inibitória em caspases.

Conclusões

Os resultados obtidos até o momento indicam que os derivados de interesse poderão ser sintetizados com bons rendimentos.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

¹ Pop, C.; Salvesen, G. S.; *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 21777.

² (a) Lakshmi, P. J.; *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6040.

(b) Havran, L. M.; *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7755.