

“Planejamento de híbridos moleculares baseados na estrutura da tacrina e donepezil, candidatos a inibidores da acetilcolinesterase”

Gisele Silvestre da Silva (PG),^{1*} Laura Bissoli de Mello (PG)¹, Leticia Sayuri Nishimura (IC),¹ Wanda Pereira Almeida(PQ)¹ (*gisele.silva@iqm.unicamp.br)

¹ Instituto de Química, UNICAMP, CP. 6154, 13084-971, Campinas, SP;

Palavras Chave: Donepezil, tacrina, acetilcolinesterase, Alzheimer.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível que compromete as funções cognitivas.¹ Inibidores de acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina (ACh), vem sendo utilizados na terapia, por esta última ser neurotransmissor envolvido nos processos cognitivos. AChE possui dois sítios importantes para interação com ligantes: o catalítico, onde ocorre a hidrólise da (ACh), e o periférico que participa do processo de agregação das fibrilas do peptídeo β -amilóide.² O nosso objetivo é o desenvolvimento de protótipos duplo ligantes para a AChE, baseados na estrutura da tacrina (THA) e donepezil (DON), dois inibidores da AChE, sendo que o primeiro foi retirado do mercado devido à sua hepatotoxicidade. O híbrido é um derivado da THA ligado a um anel indanônico dimetoxilado (Fig.1), que é a parte da estrutura do DON responsável pela interação com o sítio periférico da AChE, via ligação de H. Em uma abordagem inicial foi utilizado o programa Molegro virtual docking que indicou a melhor interação híbrido-AChE ocorre com espaçador contendo dois grupos metilênicos. A estrutura da AChE foi retirada do pdb (3LII).³

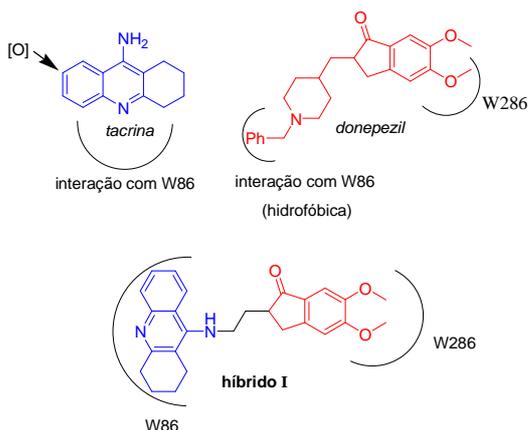
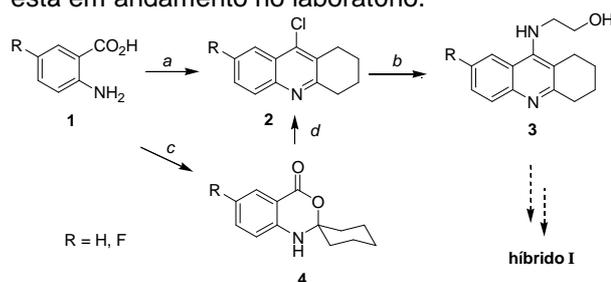


Figura 1. Híbrido THA-DON em interação com os resíduos de Try presentes nos sítios catalítico (W86) e periférico (W286) da AChE.

Resultados e Discussão

Com o objetivo de bloquear o principal sítio de biotransformação da THA, envolvido na hepatotoxicidade,⁴ este estudo inclui um derivado

fluorado, que mantém a propriedade inibidora da AChE. A síntese de **I**, iniciou-se com a conversão dos ácidos antranílicos (**1**, Esquema 1) na correspondente 9-clorotetraidroacridina (**2**, CITHA), que, tratada com etanolamina, forneceu o álcool **3**. Alternativamente, **1** foi convertido ao aminocetal **4**, que, tratado com POCl_3 forneceu a CITHA **2**. Após a reação de substituição nucleofílica aromática, obteve-se o álcool **3**. Esta via permite a obtenção dos intermediários em maior rendimento químico global (62%). A conversão de **3** em agente alquilante para o enolato derivado da 3,4-dimetoxiindadona, deverá levar ao híbrido **I**. Esta sequência, assim como a repetição da via par ao análogo fluorado está em andamento no laboratório.



a: POCl_3 , ciclohexanona, Δ , 3h, 52%; b: 1-pentanol, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, Δ , 72h, 67%; c: ciclohexanona, PhCH_3 , Dean-Stark, 3h; POCl_3 , Δ , 4h, 93%

Esquema 1. Preparação do resíduo tetraidroacridina com o espaçador.

Conclusões

Neste estudo foi proposto por *docking* um híbrido baseado na estrutura da THA e DON ligados por um espaçador com 2 grupos metilênicos. A parte da estrutura contendo o resíduo tetraidroacridina e o espaçador foi obtida com sucesso e a incorporação da parte estrutural relativa ao DON está em andamento, assim como outros estudos de docking. O híbrido obtido será avaliado quanto à atividade inibidora da AChE.

Agradecimentos

Capes, IQ – Unicamp, FAPESP 2010/20861-2

¹ Alzheimer's Association, Alzheimer's Disease Facts and Figures, *Alzheimer's & Dementia*, **2011**, 7, 2.

² Kryger G. et al. *Structure*, **1999**, 7, 3, 297-307.

³ Disponível no site público PDB (Protein Data Bank) <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3LII>

⁴ Walsh J.S. et al. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, 51, 145-67.