

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE DERIVADOS CÍCLICOS DE HISTAMINA COMO INHIBIDORES DE GLUCOSIDASAS

COTACACHI, Paul¹; SALAZAR, Mario^{1,2}; FURLÁN, Ricardo^{1,2}

¹Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-UNR

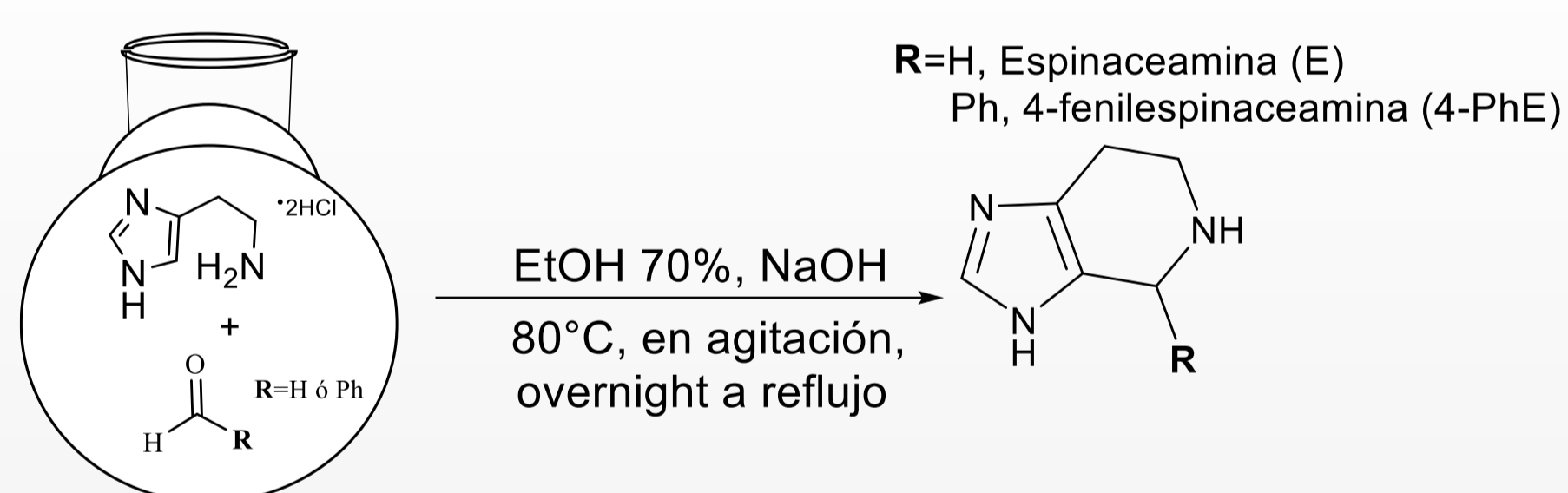
²Concejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Suipacha 531, Rosario, S2000LRK, Santa Fe, Argentina

Introducción

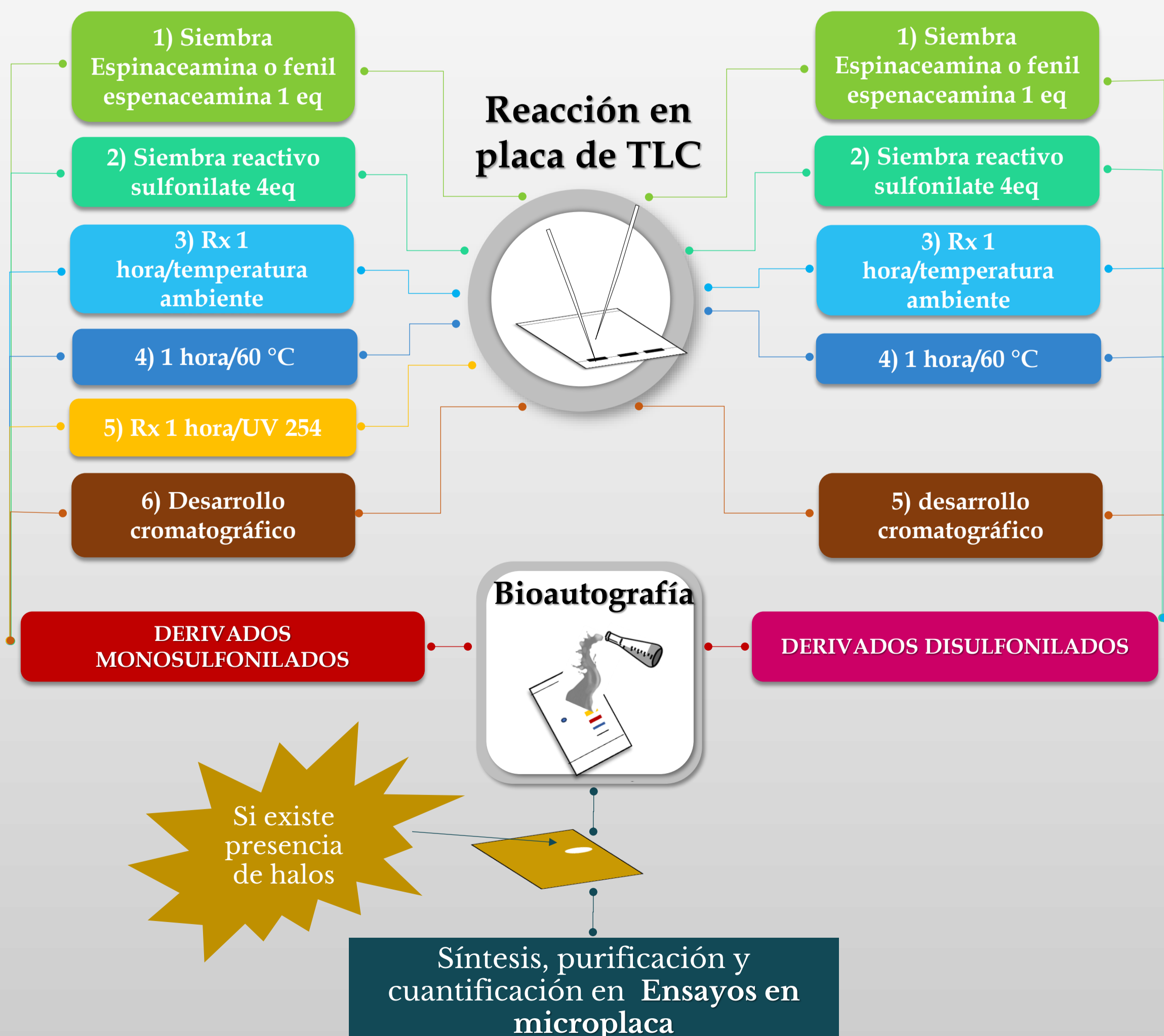
Las glucosidasas son enzimas hidrolíticas que participan en múltiples rutas de señalización celular y metabolismo de nutrientes. En organismos superiores cumplen un rol esencial en la digestión de carbohidratos y polisacáridos estructurales, localizándose principalmente en hígado, riñón e intestino delgado.¹ Durante la maduración de glicoproteínas, intervienen en el control de calidad en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi, mientras que en los lisosomas participan en la degradación de glicoconjugados.² La inhibición selectiva de determinadas glucosidasas ha demostrado tener aplicaciones terapéuticas en enfermedades metabólicas, infecciosas y neurodegenerativas como la enfermedad de Gaucher.³ Teniendo en consideración esto, y utilizando como base el trabajo de Osella, *et al.*⁴ sobre el hallazgo de derivados sulfonilados de histamina como potentes inhibidores de β -glucosidasa, se presenta en este trabajo la síntesis de nuevos derivados cíclicos de histamina, mediante la reacción de Pictet-Spengler⁵, diseñados a fin de evaluar el efecto sobre las propiedades inhibitorias de esta enzima por la introducción de rigidez estructural y funcionalización con grupos sulfonilo. Para este fin, se aplicó una perspectiva de química verde haciendo uso de reactivos inmovilizados en un soporte sólido, TLC, en escala de μ g, reduciendo costos significativamente.

Metodología

Reacción Pictet-Spengler



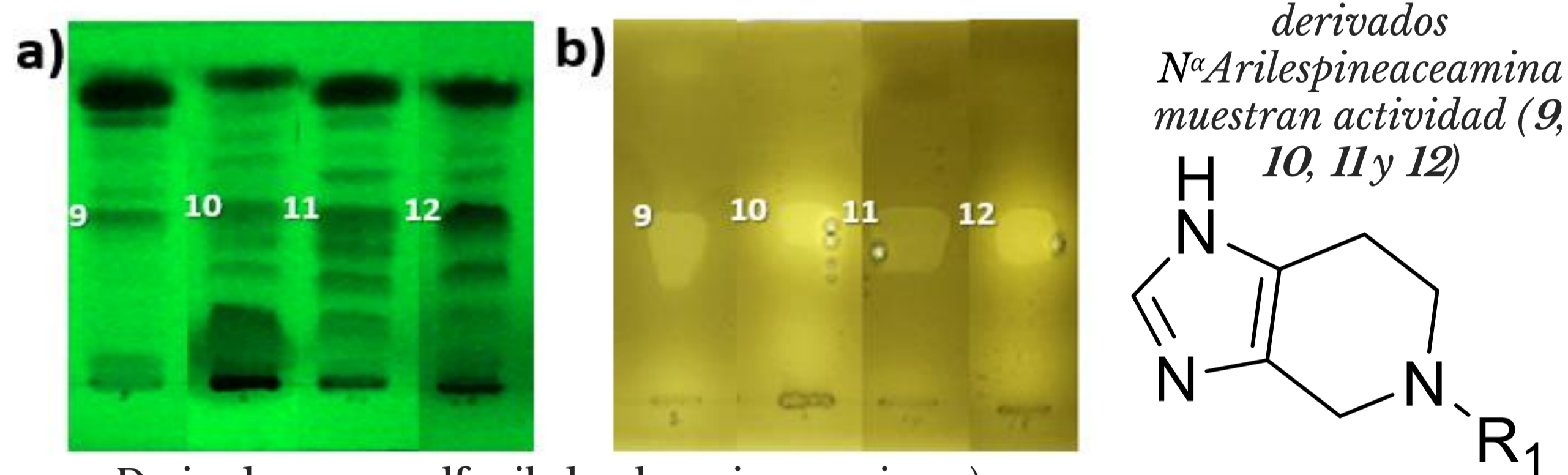
Reacción de sulfonilación sobre TLC



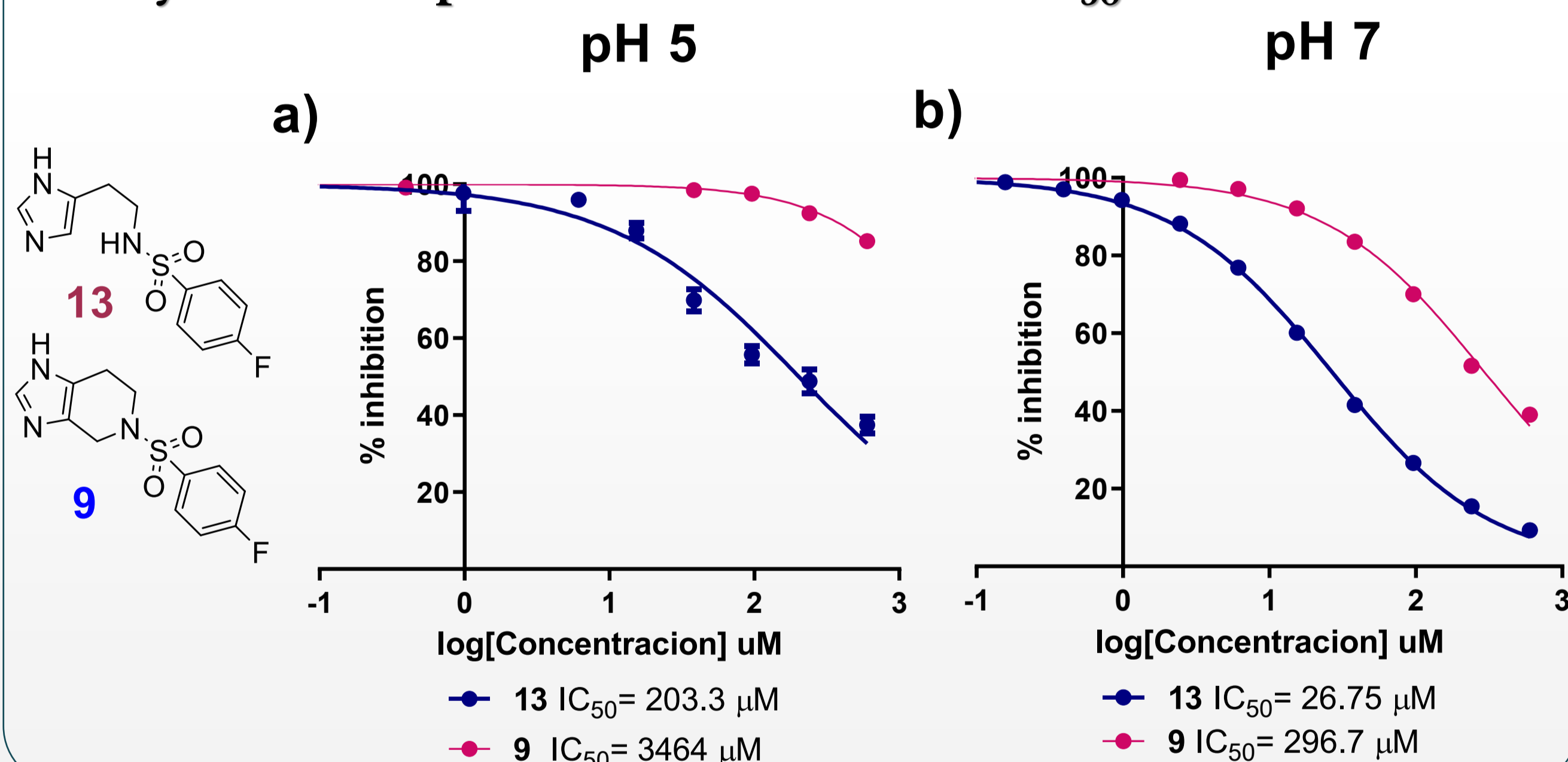
Resultados

	Derivados Disulfonilados				Derivados monosulfonilados			
	R=H	R=	R=H	R=	R=H	R=	R=H	R=

Bioautografía β -glucosidasa:



Ensayo de microplaca: Determinación de IC₅₀



Conclusiones

Los resultados de este trabajo evidencian que la reacción de Pictet-Spengler permite sintetizar E y PhE a partir de histamina. La interesante actividad inhibitoria de derivados sulfonilados de histamina reportada frente a β -glc, motivo a desarrollar reacciones de sulfonilación en TLC sobre E y PhE. Los protocolos desarrollados permitieron obtener de forma rápida, simple y sostenible (*green chemistry*); derivados mono y disulfonilados. El desarrollo de estas reacciones en soporte sólido posibilita la evaluación de actividad *in situ* de los productos generados. El análisis bioautográfico evidenció que algunos *N*^α-4-Arilsperminesulfonil-E, presentaban actividad inhibitoria. La comparación en microplaca mostró que *N*^α-4-fluorobencil-E (9) presenta menor potencia inhibitoria que su análogo lineal, indicando que la ciclación repercute en la actividad frente a β -glucosidasa al aumentar la rigidez estructural, efecto más pronunciado en los derivados de fenilespinaceamina. Los derivados 10 y 12 mostraron mayor inhibición que 9, por lo que se priorizarán para futuras síntesis y evaluación. En conjunto, este estudio preliminar aporta información relevante para el diseño de nuevos derivados y sienta las bases de futuras optimizaciones estructurales orientadas al desarrollo de inhibidores más potentes y selectivos.

Agradecimientos

Referencias

- 1) Berrin, J.G.; *et al.* (2002). *FEBS Lett.* 269(10):2495-2504.
- 2) Freeze H.H.; Esko J.D.; Parodi, A.J. (2009); *Essentials of Glycobiology*. 2nd ed. 3) Cox T.M. (2010). *Lancet Neurol.*;9(10):1028-1038.
- 4) Osella, M.I., Salazar, M.O.; Gamarra, M.D.; Moreno, D.M.; Lambertucci, F.; Frances, D.E. & Furlan, R.L.E. (2020). *RSC Med. Chem.*, 11, 518-527.
- 5) Gholamzadeh, P. (2019). *Compr. Org. Synth. II* (pp. 1-27)