UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Rodrigo Vieira Gonzaga

**Pró-fármacos dendriméricos potencialmente cardiovasculares
derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos
respectivos dendrons**

Dissertação de mestrado para obtenção do Título de

MESTRE

Orientadora:
Profa. Titular Elizabeth Igne Ferreira

SÃO PAULO

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Rodrigo Vieira Gonzaga

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018

**Pró-fármacos dendriméricos potencialmente cardiovasculares
derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos
respectivos dendrons**

Dissertação de mestrado para obtenção do Título de

MESTRE

Orientadora:
Profa. Titular Elizabeth Igne Ferreira

SÃO PAULO

2017

Rodrigo Vieira Gonzaga

**Pró-fármacos dendriméricos potencialmente cardiovasculares
derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos
respectivos dendrons**

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Profa. Dra.Elizabeth Igne Ferreira
Orientadora/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

G635p Gonzaga, Rodrigo Vieira
 Pró-fármacos dendriméricos potencialmente
cardiovasculares derivados de rosuvastatina e ácido
acetilsalicílico: síntese dos respectivos dendrons /
Rodrigo Vieira Gonzaga. – São Paulo, 2017.
 114 p.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
 Orientador: Ferreira, Elizabeth Igne

1. Planejamento de Fármacos . 2. Química
farmacêutica . 3. Doenças Cardiovasculares. 4.
Polímeros sintéticos . I. T. II. Ferreira, Elizabeth
Igne , orientador.

Dedico este trabalho

A Deus, por ter me ajudado a chegar até aqui e realizar este sonho, não foi um caminho fácil, mas Você colocou pessoas maravilhosas em meu caminho, pessoas certas nos momentos mais oportunos, que me ajudaram a transpor os obstáculos e a superar limites, e agora sei que posso ir ainda mais longe com Você sempre ao meu lado. Obrigado Deus, por tanto amor e cuidado!

Porque dEle e por Ele, e para Ele, são todas as coisas; glória, pois,

A Ele eternamente. Amém

Romanos 11:36

Aos meus pais (in memoriam). Ao meu Pai Sebastião Vieira Gonzaga todo meu amor e carinho, ele foi um homem especial de um caráter extraordinário que me ensinou a ser o homem que sou, a conquistar e realizar os meus sonhos e deu o seu melhor por mim. A ele Minha eterna gratidão. Mãe "minha rainha" Dalva Gonçalves Gonzaga, como você me faz falta! Vejo que muitas coisas mudaram, mas ainda o meu coração abriga uma imensa dor que se mistura às doces lembranças que vão emergindo de minha memória. Quando penso em você surge um sorriso, uma saudade, lágrimas, uma explosão de sentimentos... Lembro-me o quanto eu pedi, o quanto eu orei para que não chegasse o dia que você partisse. Há cinco anos separados, mas agradeço a Deus, cada momento que vivi ao seu lado, cada beijo, cada abraço, por ainda poder ouvir o som tão nítido de sua voz em minha mente me chamando de "meu príncipe". Para ser um príncipe é preciso ter sido criado por uma "Rainha". Cresci muito, evolui, tornei-me mais forte, aprendi a AMAR a DEUS acima de todas as coisas, aprendi o verdadeiro valor da VIDA e um dia estaremos JUNTOS de novo. Te Amo Mãe!

Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

Antoine de Saint-Exupéry

À minha querida e eterna amiga Evelyn Ojoe (in memoriam), as vezes nem acredito o quanto a vida pode nos surpreender, você partiu tão cedo. Você foi uma das inspirações que me motivaram a escolher essa carreira linda. Lembro claramente de você dizendo em breve seríamos amigos de trabalho também. Infelizmente a vida tinha outros planos, mas guardarei cada gesto de carinho e cada lembrança sua com muito amor!

**"It's been a long day, without you my friend
And I'll tell you all about it when I see you again
We've come a long way from where we began
Oh I'll tell you all about it when I see you again
When I see you again"**

Andrew Cedar / Charlie Puth / DJ Frank / Wiz Khalifa

À minha querida profa. Nilsa Yamashita Sumie Wadt, se existe uma pessoa nesse mundo que merece minha gratidão é você, muito obrigado! Por acreditar em mim e abrir tantas portas, pois de uma porta que você abriu se abriram tantas outras. Você é uma inspiração, uma pessoa iluminada e abençoada. Ah como sinto saudades de nossas conversas, seus conselhos e ensinamentos, você tem um lugar muito especial em meu coração.

Amigos são a família que nos permitiram escolher.

William Shakespeare

À minha família, meus irmãos, sobrinhos e cunhados. Em especial à minha irmã Eliana, por ter se tornando um porto seguro para todos nós, por todo carinho e suporte que fizeram toda diferença, por me tratar como filho. Meu carinho, amor e gratidão sempre, obrigado!

Felicidade tem nome: Deus, família e amigos.

Autor desconhecido

À minha orientadora, professora Titular Elizabeth Igne Ferreira. Que foi muito mais que orientadora, realmente é uma mãe para nós. É incrível a capacidade de gerar sonhos em nós, de nos impulsionar a superá-los e ultrapassar nossos limites, evoluímos cientificamente e como pessoas. Hoje, tenho certeza, que entrei aqui uma pessoa e saio outra muito melhor em todos os sentidos. Agradeço a Deus por essa oportunidade ímpar, não poderia ter sido melhor, não teria feito uma escolha melhor. A minha eterna gratidão, admiração e orgulho por ter sido seu aluno. Obrigado por acreditar em mim, pela amizade e conhecimentos transmitidos que não estão em livros e que dinheiro nenhum desse mundo poderia pagar!

Educação não transforma o mundo.
Educação muda as pessoas.
Pessoas transformam o mundo.

Paulo Freire

Agradecimentos

Ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

À CAPES, pelo auxílio financeiro.

Aos professores Dr. Reinaldo Camino Bazito e Dra. Jeanine Giarolla Vargas, pelos ensinamentos, discussões e valiosas contribuições no exame de qualificação.

À Dra. Lorena Cristine Paes, minha querida amiga, muito obrigado por todo seu suporte e ensinamentos, sua ajuda tem total importância em minha formação. Além disso, nossos momentos juntos sempre foram maravilhoso e agradáveis, você é uma pessoa incrível e te admiro muito.

Ao Dr. Ricardo Massarico Serafim, você é dez Rick. Obrigado por todos conselhos sintéticos, grande parte do meu trabalho devo a você. Foi um grande privilégio ter tido você aqui por perto. Minha eterna gratidão e admiração.

À Dra. Soraya da Silva Santos, minha querida amiga, você foi e é uma pessoa muito especial, que me ajudou diversas vezes. Obrigado por tantos momentos bons, pela amizade e força. Você é pessoa incrível obrigado por tudo.

Ao Dr. Natanael Segretti, obrigado Natan por diversas vezes contribuir com conselhos valiosos para a realização desse trabalho. Muito obrigado por tudo!

À futura Dra. Marina Primi, Obrigado Ma! Por sempre me ajudar quando preciso, por nossas conversas, amizade e contribuições. Nada que eu faça será suficiente para te agradecer. Muito obrigado!

Ao futuro Dr. Fernando Moura Gatti! Obrigado por sua amizade, ajuda, conselhos e suporte. Você é uma pessoa incrível, sempre disposto a ajudar todo mundo, pessoas como você são raras.

Aos amigos! João Vitor, Bruna e Débora, como é bom estar com vocês, me divertir e esquecer de tudo. Não seria a mesma coisa se eu não tivesse vocês por perto, momentos maravilhosos, amo vocês de verdade!

Ao Renan, Fi, Jenny e Stefani! Vocês são maravilhosos e vieram não só para aprender, mas também para nos ensinar muitas coisas. Foram momentos maravilhosos que passamos, amo vocês e farão muita falta.

À galera do LAPEN! Aos que passaram e que ainda estão por aqui! Meu muito obrigado! Cada um contribuiu de alguma forma para minha formação! Andressa Polidoro, Bruna Araújo, Débora Savino, Diego Campos Prieto, Filipe Gomes, Fredson Silva, Guilherme Dutra, Jennifer Midori, João Vitor da Silva, Júlia Kassab, Lorena Paes, Marina Primi, Marco Aurélio Graça Arribas, Natanael Segretti, Ricardo Serafim, Tacila Muniz. Boa Vindas aos novos alunos: Gabriel Greco, Lucas Henrique, Tomas Correa Waney e Marcos.

Aos amigos que conquistei na Universidade de São Paulo, Mauricio, Elis, Alfredo, Micael, Gustavo, Gláucio, João, Thais, Alexandra, Thamires, Thayane, Daniella, Débora.

À galera da SUVVS V. Maria, meus amigos queridos, amo vocês! Marta, Samanta, Rosana, Joana, Susana, Sueli, Adriana, Vivi, Vilma, Rosângela, Millene, Rita, Graciana, Aimara, Rosilei, Angela, Claudia, Alzenir, João Manoel, Reginaldo, Tati, Heloisa, Lucimara, Ieda, Fabiana, Selma, Paulo, Beth...

Aos meus amigos que sempre me apoiaram em tudo! Erica, Eric, Susane, Edgar, Amanda, Thais, Isabel... Minhas amigas farmacêuticas Adriana, Cris, Camila, Daniela, Juliana e Patrícia. Aos meus amigos da igreja e todos os outros que passaram por minha vida, que torceram por mim e que não caberiam nessa dissertação.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Kelma e David por todo o suporte.

Ao Charles de Lima Brito pela amizade e todo o suporte técnico. À Maria Inês de Almeida Gonçalves, pelo auxílio nas análises de Ressonância Magnética Nuclear.

GONZAGA, R. V. Pró-fármacos dendriméricos potencialmente cardiovasculares derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos respectivos dendrons. 2017. 119p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Resumo

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no Brasil e no mundo e constituem problema de saúde médico-social, de grande impacto econômico. As alterações no perfil lipídico e hematológico são fundamentais na formação da aterosclerose, considerando que o LDL (do inglês *Low-Density Lipoprotein*) e a agregação plaquetária estão envolvidos na formação dos trombos e, consequentemente, em eventos vaso-oclusivos. Entre os fármacos utilizados, encontram-se as estatinas. A rosuvastatina, um dos fármacos utilizados, é inibidora da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase e possui melhor perfil farmacodinâmico entre as estatinas, com maior potência e seletividade. O ácido acetilsalicílico, anti-inflamatório não-esteróide com atividade antiplaquetária mais difundido na terapia, é utilizado, por esse efeito, em associação com estatinas. Fatores limitantes para o uso da rosuvastatina e o ácido acetilsalicílico são: a baixa permeabilidade da rosuvastatina cálcica, e consequente baixa biodisponibilidade (biodisponibilidade absoluta 20%), e tempo de meia-vida do ácido acetilsalicílico de 6-7 h, o que leva à necessidade de elevadas doses e maior frequência de administração de ambos os fármacos. Visto que a associação das estatinas e do ácido acetilsalicílico promove melhor eficácia na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, o objetivo foi aumentar a solubilidade da estatina e, consequentemente, a sua biodisponibilidade, e a meia-vida do ácido acetilsalicílico, juntamente com a diminuição da toxicidade desse último.. Por outro lado, considerando-se a importância dos dendrímeros como transportadores de fármacos na latenciação, propôs-se o planejamento e a síntese de pró-fármacos dendriméricos, potencialmente cardiovasculares, derivados da associação de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico, utilizando etilenoglicol e pentaeritritol como núcleos e ácido L(-)-málico, ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)propiónico e etilenoglicol, como espaçantes.. Obtiveram-se dois pró-fármacos, que se constituem em dendrons como parte dos dendrímeros planejados. O primeiro foi sintetizado pelo método convergente em duplo estágio e faz parte do bloco da camada externa do dendrímero I e o segundo, pela abordagem convergente clássica, sendo este o dendron do dendrímero II. Parte limitante na obtenção desses dendrímeros, além das etapas de purificação, são as etapas de desproteção.

Palavras-Chave: Doenças cardiovasculares, dendrons, dendrímeros, latenciação, rosuvastatina, ácido acetilsalicílico.

GONZAGA, R. V. **Dendrimeric prodrugs derived from rosuvastatin and acetylsalicylic acid: synthesis of the respective dendrons**. 2017. 119p. Master's Dissertation – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Sao Paulo, 2017.

Abstract

Cardiovascular diseases have been the main causes of death in Brazil and in the world and are medical-social health problem with great economic impact. Alterations in the lipid hematological profiles are essentials in atherosclerosis, as LDL (Low-Density Lipoprotein) and the platelet aggregation are involved in the thrombus formation and, consequently, in occlusive vessel events. Among the drugs used to overcome those alterations are the statins. Rosuvastatin, one of the drugs used, is a hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitor and it has the best pharmacodynamics profile among the statins, with higher potency and selectivity. Acetylsalicylic acid, a non-steroid anti-inflammatory agent with antiplatelet activity most disseminated in therapeutics, has been used in combination with statins due to this effect. Limited factors for the use of rosuvastatin and acetylsalicylic acid are the low permeability of the former, and consequently a low bioavailability (20% absolute bioavailability), and a 6 to 7 h half-life time of acetylsalicylic acid. Those factors lead to the need of high doses and higher frequency of administration of both drugs. Considering the combination of statins and acetylsalicylic acid promotes a better efficacy in either prevention or in the treatment of cardiovascular diseases, the objective of this work was to increase the rosuvastatin solubility and, consequently, its bioavailability, and the half-life time of acetylsalicylic acid, together with the decrease of its toxicity. On the other hand, considering the importance of dendrimers as drug carriers in prodrug approach, the design and synthesis of potentially cardiovascular dendrimer prodrugs derived from the combination of rosuvastatin and acetylsalicylic acid was proposed. With this goal, ethylene glycol and pentaerythritol were used as core and L(-)-malic acid, 2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid and ethylene glycol were used as spacer groups. Two prodrug dendrons were obtained as part of the designed dendrimers. The first one was synthesized by two-step convergent method and it is part of the external layer block of dendrimer I. The second was obtained through classical convergent synthesis as the dendron of dendrimer II. The purification and deprotection steps showed to be the greatest obstacles for obtaining the proposed compounds.

Key-words: Cardiovascular diseases, dendrons, dendrimer prodrugs, prodrug design, rosuvastatin, acetylsalicylic acid.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Doenças Cardiovasculares Ateroscleróticas.....	18
1.2 Epidemiologia.....	20
1.2.1 Perfil Epidemiológico no mundo	20
1.2.2 Perfil Epidemiológico no Brasil	24
1.3 Fatores de Risco	25
1.4 Tratamento Farmacológico	26
1.4.1 Fármacos hipolipemiantes	26
1.4.1.1 Estatinas	30
1.4.1.1.1 Linha do tempo das estatinas	30
1.4.2 Antiagregantes plaquetários	36
1.4.2.1 Ácido acetilsalicílico	40
1.4.2.1.2 História do ácido acetilsalicílico	41
1.5 Planejamento de Novos Fármacos.....	42
1.5.1 Latenciação	42
1.5.1.1 Dendrímeros e pró-fármacos dendriméricos.....	44
1.5.1.1.1 Síntese de dendrímeros	46
1.5.1.1.2 Aplicações de dendrímeros.....	48
2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA.....	51
3. MATERIAL E MÉTODOS	56
3.1 MATERIAL	56
3.1.1 Reagentes e solventes.....	56
3.1.2 Equipamentos.....	57
3.2 MÉTODOS.....	57
3.2.1 Síntese.....	57
3.2.1.1 Síntese do ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ila)acético (ácido málico protegido).....	60
3.2.1.2 Síntese da rosuvastatina protegida (intermediário 5 e 6)	60
3.2.1.2.1 Método A	61
3.2.1.2.2 Método B.....	61
3.2.1.3 Síntese do BISMPA protegido – intermediário 9.....	61
3.2.1.4 Síntese do intermediário 4 - foco central pentaeritritol	62
3.2.1.4.1 Síntese anidrido AMP, intermediário 10.....	62
3.2.1.4.2 Síntese intermediário 14	62

3.2.1.4.3 Síntese intermediário 14	63
3.2.1.5 Síntese do intermediário 13 - foco central etilenoglicol - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - esterificação de Steglich.....	64
3.2.1.6 Síntese do Intermediário 18 - Esterificação pelo Método Fischer	65
3.2.1.7 Síntese do Intermediário 18 – utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) esterificação de Steglich.....	66
3.2.1.7.1 Método B1.....	67
3.2.1.7.2 Método B2.....	67
3.2.1.8 Síntese do intermediário 19 - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) esterificação de Steglich.....	68
3.2.1.9 Síntese do anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21.....	68
3.2.1.10 Síntese do intermediário 22	69
3.2.1.11 Síntese do dendron protegido – intermediário 23 -	70
3.2.1.12 Desproteção do intermediário 13 para obtenção dos intermediário 15 (adaptado de MANTELL, 2007; SANTOS, 2016).....	70
3.2.1.13 Desbenzilação com Pd/C e H ₂ . Modelo para desproteção do intermediário 15	71
3.2.3 <i>Análise</i>	72
3.2.3.1 Espectrometria	72
3.2.3.1.1 RMN ¹ H e ¹³ C	72
3.2.3.1.2 Espectrofotômetro UV-Vis	72
3.2.3.2 Cromatografia	72
3.2.3.2.1 Em camada delgada (CCD)	72
3.2.3.2.2 Em coluna.....	72
3.2.3.3 Faixa de fusão.....	72
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	74
4.1 Reações de Proteção de Grupos Funcionais.....	74
4.1.1 <i>Síntese do ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ila) acético (ácido málico protegido) intermediário 2</i>	74
4.1.2 <i>Síntese do BSMIPA protegido – intermediário 9</i>	80
4.1.3 <i>Síntese da rosuvastatina protegida, intermediários 5 e 6</i>	84
4.1.3.1 Método A	84
4.1.3.2 Método B.....	86
4.2 Síntese dendrimer I – Abordagem Convergente em duplo estágio	87
4.2.1 <i>Síntese do intermediário 13 – foco central etilenoglicol. Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - esterificação de Steglich</i>	88
4.2.2 <i>Síntese do intermediário 14 – foco pentaeritritol</i>	90

4.2.2.1 Síntese do anidrido do ácido málico protegido intermediário 10	90
4.2.2.2 Síntese do intermediário 14 - foco central pentaeritritol	91
4.2.2.3 Síntese do intermediário 14 - foco central pentaeritritol: método usando DCC - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978)	92
4.2.3 <i>Esterificação do ácido acetilsalicílico – intermediário 18 – Método de Fischer</i>	93
4.2.4 <i>Síntese do intermediário 18 – Método utilizando 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) -</i>	94
4.2.4.1 Método B1	94
4.2.4.2 Método B2	96
4.2.5 <i>Síntese do intermediário 19 - Método utilizando 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC)</i>	100
4.3 Síntese do dendrímero II – Método Convergente	100
4.3.1 <i>Síntese Anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21</i>	101
4.3.2 <i>Síntese do intermediário 22 - (adaptado de PATHAK, et al, 2014)</i>	102
4.3.3 <i>Síntese do intermediário 23 - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978)</i>	103
4.4 Reações de Desproteção de Grupos Funcionais	103
4.4.1 <i>Desproteção do intermediário 13: hidrólise ácida de lactonas</i>	104
4.4.2 <i>Desbenzilação: modelo para a desproteção do intermediário 19</i>	106
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	109
6. REFERÊNCIAS	111
7. ANEXOS	I

Introdução

"Alguns homens vêem as coisas como são, e dizem 'Por quem me abençoou Quem esteve comigo Na hora da alegria e da dor Meu Deus nunca me abandonou E amigos fiéis ao meu lado colocou Por isso eu quero

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares Ateroscleróticas

As principais causas de morte e de incapacidade por Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT) no Brasil e no mundo são as doenças cardiovasculares (DCV), que se constituem em problema de saúde pública global e de grande impacto médico-social econômico (BRANDÃO et al., 2004; STABELINI NETO et al., 2008; PIUVESAN et al, 2015). A maior parte das DCV é decorrente da formação de placas ateroscleróticas, que levam às doenças coronárias, acidentes vasculares, doenças vasculares periféricas, entre outras (SOCESP, 2006; SCHMIDT et al., 2011).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, lenta e gradual, de origem multifatorial, evidenciada pela formação de placas ateromatosas resultantes de respostas específicas (Figura 1). É caracterizada pelo acúmulo de lipídios, componentes fibrosos e elementos inflamatórios e acomete artérias de grande e médio calibre como a aorta, as carótidas, as coronárias e as periféricas (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005; AVEZEDO; OLIVEIRA, 2010; CAMPOS et al., 2010; BARBALHO et al., 2015).

Figura 1 Sequência de eventos na fisiopatologia da doença cardiovascular aterosclerótica.

Segundo Gottlieb e colaboradores (2005), as manifestações clínicas das DCV provenientes de aterosclerose são desencadeadas com a desestabilização e o subsequente deslocamento da placa de ateroma, que reduz abruptamente a luz do vaso, diminuindo ou cessando a oxigenação dos tecidos. Tais reações causam, consequentemente, isquemia tecidual, levando às manifestações agudas, como angina instável, infarto do miocárdio, sinais clínicos que variam de acordo com a região afetada e vão desde a angina transitória até a morte súbita. No encéfalo pode ocorrer acidente vascular encefálico (AVE) e isquemia transitória.

Embora as DCV geralmente se manifestem após a quarta década de vida, sabe-se que a aterosclerose tem início na infância. Desde 1965, foi considerada um problema pediátrico, diretamente ligado ao risco de cardiopatias em crianças. Este não está somente associado à dislipidemia, mas a diversos fatores, que levam à necessidade de investigação extensiva neste período, para que haja intervenções cada vez mais precoces e efetivas (PELLANDA et al., 2002; ROMALDINI et al., 2004; SANTOS et al., 2008; MERLIN et al, 2015).

A obesidade na idade adulta está correlacionada ao sobrepeso na infância. Estudos demonstram que há comorbidades, como dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina (Síndrome Metabólica), podendo ter início na infância e adolescência, o que eleva os riscos de morbidade na fase adulta (GUERRA, 2013). Fator de risco determinante para o surgimento de DVC são alterações no metabolismo dos lipídios, principalmente relacionadas à aterosclerose, pois estes desempenham papel importante na fisiopatologia do processo aterosclerótico (MARTINS et al., 1996; WHO, 2011; SIQUEIRA et al., 2006; MERLIN et al, 2015), sendo o principal tema abordado neste trabalho.

Apesar de serem fundamentais na formação da aterosclerose, as mudanças no perfil lipídico não são os únicos elementos envolvidos na aterogênese, pois, alterações nas variáveis do perfil hematológico também possuem grande interferência no processo. A disfunção endotelial promove a agregação de plaquetas, que estão envolvidas na formação de trombos e, por consequência, na vaso-oclusão, devida à aderência ao endotélio (SANTOS et al., 2008; GUERRA, 2013).

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Perfil Epidemiológico no mundo

A incidência de DCV independe do poder econômico, pois, tanto em países desenvolvidos quanto nos subdesenvolvidos são a principal causa de mortes por DANT no mundo. São responsáveis por 48% dos óbitos, seguidas das neoplasias, que correspondem a 21% dos óbitos, doenças respiratórias, 12%, diabetes mellitus, 3% e outras DANT, 16% (WHO, 2011).

Todavia, o perfil epidemiológico é diferente entre os países de alta renda quando comparado àquele dos países de média e baixa renda (Figura 2). Dos 57 milhões de indivíduos acometidos por DCV, anualmente, 17 milhões vão a óbitos e destes 80% ocorrem em países de baixa e média renda (Figura 3) (BOVET, PACCAUD, 2017). A discrepância das taxas de mortalidade entre os países de alta renda e os de média e baixa renda é justificada pelo desenvolvimento, crescimento e melhoria e das intervenções clínicas fundamentadas nos fatores de risco e da melhor qualidade de vida da população destes países (MANSUR, FAVARATO, 2016).

Figura 2. Mapa global, prevalência padronizada de idade de DCV em 2015 (ROTH et al., 2017).

Em recente publicação, Roth e colaboradores (2017) avaliaram o impacto global, nacional e regional das doenças cardiovasculares, subdividindo-as em dez causas de morte, no período 1990 a 2015, usando o índice sociodemográfico (SDI do inglês *sociodemographic index*) calculado para cada local com base no rendimento *per capita*, escolaridade e fertilidade. Trata-se de medida sumária, que identifica onde países ou outras áreas geográficas se enquadram no espectro do desenvolvimento, com abordagem mais criteriosa. As taxas de mortalidade são padronizadas por idade para que seja possível compará-las entre países, sem se levar em conta a interferência das peculiaridades de cada um.

Figura 3. Mapa global, Taxa de mortalidade padronizada por idade de DCV em 2015 (ROTH, et al 2017).

No futuro, o SDI será uma ferramenta muito útil para correlacionar os fatores demográficos e o perfil das DCV. Os dados obtidos no período de 1990 a 2015 mostra como o SDI altera as taxas de mortalidade em ambos os sexos (Figura 4). Acima de 0,25, as taxas de mortalidade mais elevadas mudam entre os gêneros e, a partir de 0,30, ocorre acentuada diminuição nas taxas de mortalidade por doenças cerebrovasculares em mulheres e o inverso ocorre no gênero masculino. As doenças cardiovasculares isquêmicas e cerebrovasculares continuam aumentando entre os homens no intervalo entre 0,5 a 0,75 e, acima de 0,75, ocorre declínio expressivo para ambos os sexos. Tais dados confirmam a influência sociodemográfica nas taxas de mortalidade (ROTH, et al 2017).

Figura 4. Distribuição da taxa de mortalidade padronizada por idade, por causas de mortalidade CVD e influência do SDI, dividido por gênero (ROTH, et al 2017).

As taxas das DCV estão diretamente relacionadas à pobreza, posto que os padrões das doenças são alterados juntamente com os indicadores socioeconômicos de desenvolvimento como: doenças infecciosas, envelhecimento populacional, difusão de riscos como tabagismo, dieta pouco saudável e sedentarismo, indicadores que são melhorados através de políticas públicas de promoção à saúde, dieta melhorada e estilo de vida saudável (BOVET, PACCAUD, 2017).

O crescimento das DCV é previsto nos próximos anos devido à transição demográfica da população mundial. Com envelhecimento estimado da população e consequente aumento de incidência das DANT, serão necessárias, não somente mudanças no estilo de vida, mas, também, tratamentos mais efetivos e foco nos fatores de riscos. A observação dos fatores de risco é feita através de levantamentos

populacionais periódicos e regulares, que são realizados pelo OMS (Organização Mundial da Saúde) (BOVET, PACCAUD, 2017).

1.2.2 Perfil Epidemiológico no Brasil

As taxas de mortalidade por DCV no Brasil, entre os anos de 1990 a 2012, de modo geral diminuíram de maneira significativa em ambos os gêneros, principalmente nas doenças cerebrovasculares (DCbV) e doenças isquêmicas do coração (DIC). Entretanto, de 2007 a 2012 não se observaram alterações nas taxas relacionadas às DIC, como apresentado à Figura 5. Possivelmente tal fato se observe devido à alta complexidade dos fatores envolvidos na aterosclerose e em sua prevenção (MANSUR, FAVARATO, 2016).

No Brasil, cerca de 30% de todos os óbitos são causados por DCV. Destes, 50% acometem adultos em sua fase mais produtiva, entre os 39 e 69 anos, totalizando 335.213 óbitos, em 2011 (RIBEIRO et al., 2013). É importante destacar que a incidência de DCV tem diminuído progressivamente na última década (Figura 6), porém está longe do ideal, quando se compara a outros países (MANSUR, & FAVARATO, 2016).

Outro dado importante, também observado em nível mundial, é que no Brasil a mortalidade por DCV está relacionada à pobreza. Os parâmetros socioeconômicos são indicadores importantes, uma vez que a desigualdade social e a baixa escolaridade contribuem para a pobreza e a elevação do índice de mortalidade por DCV. Alimentação inadequada, baixa prática de atividades físicas, consumo de álcool e tabagismo são outros adventos relacionados à pobreza, pois são mais prevalentes nas

classes sociais menos favorecidas da população. Estes são fatores de risco determinantes nas DCV (MANSUR, FAVARATO, 2016).

A redução da mortalidade por DANT (Figura 6) no período de 1996 a 2007 é atribuída à diminuição do índice de mortalidade infantil, aos avanços tecnológicos da medicina e farmacologia e ao desenvolvimento socioeconômico, que proporciona melhor qualidade de vida (SCHMIDT et al., 2011). Apesar da diminuição expressiva na ocorrência, as DCV ainda representam alto custo para o Sistema Único de Saúde (SUS), sendo responsáveis por 10,3% das internações e por 17% dos gastos financeiros com a saúde, em 2002 (GODOY et al., 2007; PEREIRA et al., 2009). O impacto econômico em 2004 foi estimado em 30,8 bilhões de reais, correspondendo a 1,74% do Produto Interno Brasileiro (PIB) naquele ano e a 8% dos gastos com a saúde (AZAMBUJA et al., 2008).

Figura 6. Distribuição do índice de mortalidade por doenças não transmissíveis nas regiões do Brasil em 1996 e 2007 (SCHMIDT et al., 2011).

1.3 Fatores de Risco

Os fatores de risco são classificados em fatores modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis são os que podem sofrer intervenções com a finalidade de prevenir e tratar, como por exemplo, modificação de hábitos. Esses fatores podem ser de origem biológica (dislipidemia, hipertensão arterial, diabete mellitus, obesidade) ou fatores

comportamentais (etilismo, tabagismo, alimentação inadequada, estilo de vida sedentário) e os não modificáveis, como gênero, etnia, idade, fatores genéticos evidenciados por histórico familiar, fatores estes que podem ser acompanhados, mas não modificados (SANTOS et al., 2008; MARTIN, et al. 2014).

A maior incidência de DVC é no gênero masculino. Entretanto, essa diferença é reduzida, significativamente, quando relacionada a mulheres no período pós-menopausa, aumentando três vezes o risco do seu aparecimento. Tal fato ocorre, possivelmente, pela diminuição do estrogênio nesta fase, pois este hormônio funciona como protetor contra as DVC (SILVÉRIO, 2013).

Diversos estudos corroboram a existência de novos fatores, tais como: doenças periodontais, proteína C-reativa e fibrinogênio, que têm sido descritos como importantes marcadores do risco de DCV, entre outras. Estes fatores não serão discutidos neste trabalho por falta de dados disponíveis que confirmem sua importância na aterogênese (SANTOS et al., 2003).

1.4 Tratamento Farmacológico

Conforme a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SBC, 2013), devem ser adotadas mudanças no estilo de vida, como perda de peso, atividades físicas, alimentação adequada e o abandono do tabagismo. É importante que haja adesão à dieta, mesmo que, posteriormente, seja introduzido o tratamento farmacológico, pois a terapia nutricional é fundamental para o sucesso do tratamento. Apesar de importantes, os tratamentos não farmacológicos não serão explorados no presente estudo.

1.4.1 Fármacos hipolipemiantes

É notório o crescente desenvolvimento de fármacos hipolipêmicos nas últimas décadas para redução de hipercolesterolemia. Várias classes de fármacos reguladores de lipídios já estão disponíveis, como resinas, fibratos, ezetimiba, niacina e estatinas. Além dessas, novas classes estão sendo investigadas (FREITAS, 2011).

As resinas são polímeros capazes de sequestrar os ácidos biliares ao se ligarem a eles. Nessa classe existem três fármacos: a colestiramina, única a estar disponível na terapêutica brasileira, colestipol e colesevalam (Figura 7). Ocorre a depleção do

colesterol intracelular das células hepáticas, pois os ácidos biliares carregados negativamente no intestino delgado são captados, impedindo absorção enteral de colesterol e, conseqüentemente, aumentam a expressão de LDL-R, de modo a reduzir o LDL-C. No entanto, pode ocorrer aumento do VLDL (do inglês, *Very low density lipoprotein*) e dos triglicérides (TG) (SBC, 2013).

Figura 7. Estrutura química das resinas sequestradoras de ácido biliares (colestiramina, colestipol e colesevelam).

A niacina (ácido nicotínico) (Figura 8), também conhecida como vitamina B3, vitamina PP, tem um papel fundamental na diminuição de TG, atuando sobre o tecido adiposo periférico, leucócitos e células de Langerhans, sinalizando o receptor GPR109A, receptor específico ligado à proteína G. A ativação do GPR109A nos adipócitos inibe as lipases hormônossensitivas, ocorrendo a redução da liberação de ácido graxos (AGs) livres na circulação. Além disso, a niacina inibe a atividade da

enzima diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2), enzima fundamental na biossíntese hepática de TG. Com menor disponibilidade de TG, ocorre aumento do catabolismo de apolipoproteína B e menor secreção de VLDL e aumento do HDL-C (até 30%) (SBC, 2013).

Figura 8. Estrutura química da niacina.

Os fibratos (bezafibrato, fenofibrato, clofibrato, genfibrozila, entre outros) (Figura 9) são capazes de mimetizar os ácidos graxos livres no metabolismo lipídico, ligando-se a fatores de transcrição específicos, os PPARs (receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos). Uma série de genes é ativada, genes esses que estão interligados com hidrólise dos TGs (lipase lipoproteica e apolipoproteína CIII), degradação e síntese de AG e HDL. Esse conjunto de mecanismos incide no perfil lipídico (SBC, 2013).

Figura 9. Estrutura química dos fibratos. I) estrutura geral dos fibratos, II) fármacos, III) pró-fármacos

Ezetimiba (Figura 10) é um fármaco inibidor da absorção de colesterol, atuando seletivamente sobre a proteína transmembrana Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1) e inibindo o transporte de colesterol. A inibição da absorção de colesterol, em grande parte do colesterol biliar, leva ao estímulo à síntese de LDL-R, por consequente diminuição dos níveis de colesterol hepático (SBC, 2013).

Figura 10. Estrutura química da ezetimiba.

1.4.1.1 Estatinas

As estatinas são inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima importante na via sintética do colesterol, responsável por catalisar a conversão do HMG-CoA em mevalonato, passo limitante e crucial dentro da rota sintética do colesterol.

A inibição competitiva da HMG-CoA diminui a síntese do colesterol nos hepatócitos e, conseqüentemente, leva à redução intracelular de colesterol e induz a expressão de receptores de LDL na superfície celular para a captação de LDL circulante (LDL-C) no sangue, diminuindo as frações de LDL-C. As estatinas aumentam, também, as concentrações de lipoproteína de alta densidade circulante (HDL-C), outro efeito benéfico sobre os parâmetros lipídicos, além de diminuir os triglicerídeos.

Outro mecanismo no qual as estatinas estão envolvidas é a inibição da síntese hepática de apolipoproteína B e a redução da secreção de triglicerídeos ricos em lipoproteínas. Outro dado importante são benefícios cardiovasculares que independem dos mecanismos de regulação lipídica, os quais estão relacionados à capacidade pleiotrópica na inibição da formação de compostos isoprenóides não esteróides, que também são produzidos a partir do ácido mevalônico. Tal fato leva a melhor função endotelial, modificando as respostas inflamatórias e a redução proliferativa das células do músculo liso e acumulação do colesterol, mecanismos que compreendem a formação das placas ateromatosas (FREITAS, 2011).

1.4.1.1.1 Linha do tempo das estatinas

A Figura 11 mostra a linha do tempo da introdução das estatinas.

A compactina (mevastatina) foi o primeiro inibidor da HMG-CoA redutase, isolada no Japão, em 1973, pelo microbiologista Akira Endo, dos laboratórios Sankyo Co, que buscava inibidores para esta mesma enzima, objeto de sua pesquisa à época. A compactina foi um dos metabólitos encontrado em uma cepa de fungos *Penicillium citrinum*, espécie de fungo que frequentemente era encontrado contaminando frutas. A capacidade de inibição foi relacionada à sua similaridade estrutural com a enzima (ENDO, 2010). O pesquisador Akira inspirou-se na biografia de Alexander Fleming, que descobriu a penicilina, em 1928, originada de fungos do gênero *Penicillium*, primeiro antibiótico e responsável por salvar inúmeras vidas e revolucionar a quimioterapia antimicrobiana (ENDO, 2010).

Somente em 1976, a compactina se tornou um candidato a fármaco, após se verificar seu potencial na redução do colesterol e sua capacidade de inibir a enzima desejada com valor de $K_i = 1,4 \text{ nM}$. Em 1980, foi descontinuado o desenvolvimento clínico da compactina, após ter sido observado nos experimentos realizados em animais o aparecimento de linfoma, posto que os cães utilizados, e que apresentaram tal anomalia, receberam doses 200 vezes superiores à dose dada aos que não apresentaram alteração significativa (ENDO, 2010).

No final da década de 1970, a Merck Research Laboratories fechou um acordo de fidelidade com a Sankyo, tendo acesso às amostras de compactina e aos dados obtidos com a mesma, dando origem à pesquisa que culminou na descoberta e isolamento de outra estatina em 1979, muito similar à compactina, derivada de fungos *Aspergillus terreus* e batizada de mevinolina. No mesmo período, Endo isolou estatina em parceria com a Universidade de Agricultura e Tecnologia de Tóquio, estatina esta batizada de manocalina K, originada de culturas de *Monascus ruber*. Mais tarde, confirmou-se que eram o mesmo composto, então denominado lovastatina (ENDO, 2010).

A lovastatina, comercializada como Mevacor[®], foi o primeiro fármaco da classe das estatinas aprovado pelo FDA em setembro de 1987 e disponível no mercado farmacêutico. A sinvastatina, Zancor[®], aprovada pelo FDA, em 1991, é derivada da lovastatina, ambas lançadas pela Merck. A pravastatina, Pravachol[®], também foi aprovada pelo FDA em 1991, e desenvolvida pela Sankyo, sendo proveniente da compactina (ENDO, 2010).

A fluvastatina, Lescol[®], foi a primeira estatina sintética e sem sistema decalínico quiral, presente originalmente na estrutura da compactina. A fluvastatina foi testada pela primeira vez em seres humanos, em 1986, e recebeu aprovação do FDA, em dezembro de 1993, sendo desenvolvida pela indústria farmacêutica Novartis (SCHACHTER, 2004).

A atorvastatina, Lipitor[®], foi aprovada pelo FDA, em 1996, e se tornou o fármaco mais vendido da história, arrecadando bilhões de dólares para Pfizer, que obteve sua patente até meados de 2011. Em 1997, a cerivastatina, Baycol[®], foi aprovada pelo FDA, mostrando-se uma forte candidata na disputa de mercado com o Liptor[®] (SCHACHTER, 2004).

A rosuvastatina, Crestor[®], (Figura 13) pertence à nova geração das estatinas, aprovada pelo FDA, em 2003, e possui maior eficácia e melhor perfil farmacodinâmico,

comparativamente às estatinas anteriores e que ainda estão no mercado. Apresenta grande afinidade à enzima HMG-CoA redutase e exerce efeito inibitório mais potente que as outras, com IC_{50} de 0,16 nM, devido à presença grupo do anel *p*-fluorfenila e grupo metano sulfonamídico (Figura 12), que, além de conferir pontos adicionais de ligação a HMG-CoA, impede a biotransformação para metabólitos mais hidrossolúveis, enquanto que as outras estatinas, artovastatina, pravastatina, sinvastatina e pitavastatina, apresentam IC_{50} de 1,16; 6,93; 16,0; 6,8 nM, respectivamente (SCHACHTER, 2004).

Estudos demonstram a redução da placa ateromatosa com o uso da rosuvastatina, mas é importante ressaltar que a pitavastatina, Livalo[®], é a mais recente molécula sintética da classe, apresentando eficácia muito significativa na redução do colesterol (FREITAS, 2011). Foi aprovada pelo FDA, em 2009, para ser utilizada com dose máxima de 4 mg. Sua dose é relativamente menor devido à sua maior biodisponibilidade (SANTIAGO, 2011).

Figura 11. Linha do tempo: Estatinas.

Como anteriormente mencionado, a lovastatina, pravastatina e sinvastatina são semissintéticas derivadas de fungos, enquanto que a atorvastatina, a cerivastatina, a fluvastatina, a pitavastatina e a rosuvastatina são compostos totalmente sintéticos. A pravastatina e a rosuvastatina possuem maior hidrofiliabilidade que as outras estatinas que

têm características mais lipofílicas (SCHACHTER, 2004). A Figura 12 mostra as estatinas divididas em gerações.

Figura 12. I=1ª geração das estatinas; II=2ª geração das estatinas; III=3ª geração de estatinas; IV= pró-fármacos bioprecusores; a) = estatinas hidrofílicas; b) = retirada do mercado em 2001; = derivado (adaptado de SCHACHTER, 2004).

A lovastatina e a sinvastatina são administradas como pró-fármacos bioprecusores, os quais são hidrolisados em vivo, levando à formação do metabolito ativo hidroxí-ácido, as demais estatinas são administradas na forma ativa hidroxí-ácido (Figura 12). O tempo meia vida da artovastatina é de aproximadamente 14 horas e o metabolito gerado estende sua meia vida para 20-30 horas, o que contribui para sua maior eficácia na redução de LDL-C do que as estatinas anteriores a ela, a rosuvastatina tem meia vida de 19h, e a pitavastatina 11h (SCHACHTER, 2004).

As atuais estatinas disponíveis possuem baixa biodisponibilidade sistêmica, o que é um indicativo de um intenso efeito de primeira passagem, dado que o órgão alvo das estatinas é fígado. Entretanto a cerivastatina ocupava a posição de maior biodisponibilidade da classe cerca de 60%, porém recentemente tem sido reportada uma biodisponibilidade para pitavastatina maior que 80%, no entanto, existem muitas divergências na literatura quanto sua biodisponibilidade (SCHACHTER, 2004).

Em geral, as estatinas são bem toleradas e raramente apresentam efeitos adversos severos. O surgimento de miopatias foram associados aos efeitos secundários das estatinas como rabdomiólise que pode ser fatal. A cerivastatina foi retirada do mercado em 2001 pela Bayer por apresentar maior incidência de casos fatais de rabdomiólise (FURBERG, PITT, 2001; SCHACHTER, 2004).

As estatinas continuam sendo a terapia mais validada por diversos estudos que confirmam a redução de LDL, embora haja diferenças do efeito entre elas (Figura 13), (FREITAS, 2011). Existem três gerações de estatinas, na quais elas são classificadas quanto sua potência. A primeira geração é composta pela lovastatina, pravastatina e fluvastatina, que precisam de doses de 40-80 mg para alcançar uma redução de 30% de LDL. A atorvastatina e sinvastatina são estatinas de segunda geração, mais potentes, com doses de 20 e 10 mg, respectivamente, são capazes de reduzir em mais de 30% o LDL. A terceira geração também conhecida como super estatinas é composta pela rosuvastatina e a pitavastatina que são altamente potentes e eficazes na redução do LDL com doses bem menores que suas antecessoras (MAJI, et al. 2013).

Figura 13. Redução média do LDL-C com estatinas (SBC, 2013).

Figura 14. I=1ª geração das estatinas; II=2ª geração das estatinas; III=3ª geração de estatinas; IV= pró-fármacos bioprecusores; a) = estatinas hidrofílicas; b)= retirada do mercado em 2001; = derivado (adaptado de SCHACHTER, 2004).

As estatinas são indicadas na prevenção primária e secundária, considerando que, ao inibirem HMG-CoA, reduzem a formação de mevalonato e de radicais isoprenila, atenuando a ativação de proteínas fundamentais à resposta inflamatória e à biodisponibilidade de óxido nítrico (SANTIAGO, 2011; SBC, 2013).

1.4.2 Antiagregantes plaquetários

Os fármacos antiagregantes plaquetários são capazes de interferir nas funções plaquetárias sem alterar, significativamente, as vias de coagulação, inibindo a formação de trombos. Modificam as funções plaquetárias, tais como, adesão e agregação, inibição da liberação ou secreção das plaquetas e redução dos agregados plaquetários circulantes, atuando por diversos mecanismos, como inibição reversível da ciclooxigenase, inibição da adenosina difosfato-ADP/receptores $P2Y_{12}$, inibição da fosfodiesterase e antagonismo da glicoproteína IIb/IIIa (GRASSI, ARAÚJO, 2012; LORGA FILHO et al. 2013).

Inibidores reversíveis da ciclooxigenase – sulfimpirazona, indobufeno, flurbiprofeno, triflusal e ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 14). De modo geral, atuam na via do ácido aracdônico, promovendo inibição competitiva e reversível da ciclooxigenase plaquetária (COX_1), com diminuição do tromboxana A₂, apresentando mínimo efeito sobre a prostaciclina. Apesar destes fármacos possuírem atividade antiplaquetária, nenhum deles substitui o AAS no tratamento e prevenção de pacientes

com complicações (GRASSI, ARAÚJO, 2012; FALCÃO, et al., 2013; LORGA FILHO et al. 2013).

Figura 14. Estrutura química de antiagregantes plaquetários inibidores da ciclooxigenase.

Inibidores da adenosina difosfato – ADP/receptores P2Y₁₂ – os inibidores reversíveis de receptores P2Y₁₂, também conhecidos como inibidores de ADP, estão divididos em três classes: tienopiridínicos (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel); análogos do ATP (cangrelor) e ciclopentil-triazolpirimidinas (ticagrelor) (Figura 15). O mecanismo de ação é baseado na inibição irreversível da agregação plaquetária por intermédio do ADP e induzida pelo colágeno e trombina. São inibidores seletivos do ADP, sem efeitos sobre a COX, bloqueando o componente P2Y₁₂ do receptor de ADP, além de inibir a estimulação da atividade da adenilato ciclase e do complexo glicoproteico GP IIb/IIIa, mediado por ADP (GRASSI, ARAÚJO, 2012; FALCÃO et al., 2013; LORGA FILHO et al., 2013).

Figura 16. Anticorpo monoclonal c7E3 Fab (abciximabe). A). Estrutura tridimensional do abciximabe. B). Digestão enzimática com papaína do anticorpo m7E3 produz os fragmentos Fab e Fc. C). Reconhecimento do fragmentos c7E3 Fab (abciximabe) pelos receptores GP IIb/IIIa (CARAMORI et al., 1998; DRUGBANK, 2017).

Figura 17. Estrutura química dos inibidores competitivos reversíveis de receptores GP IIb/IIIa.

Inibidores da fosfodiesterase – FFD - o dipiridamol (Figura 18) inibe a receptação de adenosina, devido ao acúmulo de adenosina cíclica, 3',5'-monofosfato (AMPC), por inibição da enzima FFD, responsável pela degradação. Com elevação dos níveis de adenosina no sangue, ocorre a interação com os receptores A2, estimulando a adenilciclase plaquetária e aumentando, assim, os níveis de AMPC plaquetário. O cilostazol (Figura 18) é um inibidor seletivo da FFD III, com atividade antiagregante plaquetária, antitrombótica e vasodilatadora, elevando os níveis AMPC nos trombócitos

e nas células musculares lisas e diminuindo o cálcio intracelular, com consequente relaxamento e vasodilatação. O aumento de AMPc nas plaquetas e vasos sanguíneos induz a inibição da agregação plaquetária e a vasodilatação. O mesmo também inibe reversivelmente a agregação plaquetária induzida por variedade de estímulos, incluindo trombina, ADP, colágeno, ácido araquidônico e epinefrina (GRASSI, ARAÚJO, 2012; LORGA FILHO et al., 2013).

Figura 18. Estrutura química dos Inibidores da fosfodiesterase – FFD.

1.4.2.1 Ácido acetilsalicílico

O AAS, além de sua atividade anti-inflamatória, possui atividade antiplaquetária e a agregação plaquetária desempenha papel fundamental em eventos cardiovasculares da aterotrombose. Existem diversos fármacos antiagregantes plaquetários, porém o ácido acetilsalicílico é o fármaco antiplaquetário mais difundido na terapia primária (SILVA et al., 2013).

O AAS é o principal fármaco antiplaquetário usado na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, devido ao papel fundamental das plaquetas na patogênese do processo aterosclerótico e no desenvolvimento de DCV. O AAS inibe a ativação plaquetária por meio da acetilação da enzima ciclooxygenase, ocorrendo a inativação e a supressão irreversível da produção de tromboxano (TX), um potente agregante plaquetário e vasoconstritor, de relevância na ativação da agregação plaquetária (MANICA et al., 2013).

A ação do AAS mantém-se, em média, por 10 dias, tempo de meia-vida das plaquetas, em decorrência da inibição irreversível da ciclooxygenase, posto que as plaquetas são células que não possuem núcleo e, portanto, não são capazes de

ressintetizar a enzima. O AAS bloqueia, também, a síntese de prostaglandinas nas células endoteliais, que têm efeito antagônico à atividade antiplaquetária, impedindo a inibição da agregação, adesão plaquetária e o efeito vasodilatador. No entanto, o efeito vascular é de menor importância, tendo-se em vista que as células endoteliais são nucleadas e capazes de ressintetizar a enzima, o que torna necessário o emprego de doses mais altas. É importante ressaltar que com doses de até 100 mg, o efeito antiplaquetário é preservado e os efeitos vasculares são praticamente inexistentes (OLIVEIRA, 2001).

1.4.2.1.2 História do ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é um derivado do ácido salicílico, metabólito natural presente em diversas plantas. Nos papiros de Ebers, datados de cerca de 1500 a.C., há registros de recomendações quanto ao uso de infusão das folhas de murta para dores reumáticas, planta rica em salicilatos. Um milênio depois, Hipócrates prescrevia o suco das cascas de salgueiro para aliviar as dores de parto e febre e somente séculos mais tarde recebeu o nome de salicilato, que derivou de *salix* denominação latina para conjunto de plantas que pertence à família do salgueiro (BAYER, 2017).

Em 1828, o químico alemão Johan Buchne isolou a salicina em sua forma cristalina, extraída da casca de *Salix alba*. Quase uma década depois, o químico italiano Raffaele Piria reportou a descoberta de uma nova molécula, o ácido salicílico, através da hidrólise oxidativa da salicina (BAYER, 2017).

Em 1897, o laboratório farmacêutico Bayer sintetizou o ácido acetilsalicílico a partir da acetilação da hidroxila fenólica presente na estrutura do ácido salicílico, recebendo o nome comercial de Aspirina®, por Heinrich Dreser. O “A” vem de acetil, a segunda sílaba “**spir**” é prefixo da palavra “*Spiraea*”, de *Spiraea ulmaria*, nome científico da planta da qual se pode obter ácido salicílico, e por fim o sufixo “**in**”, comumente utilizado na época (BAYER, 2017).

A nova molécula obtida, o AAS, ainda que apresente toxicidade, em razão da alta capacidade ulcerogênica, mostrou-se menos tóxica que a matriz e tornou-se não só o primeiro fármaco sintetizado pela indústria farmacêutica, mas também o primeiro a ser vendido em comprimidos (BAYER, 2017).

1.5 Planejamento de Novos Fármacos

A descoberta de novas moléculas potencialmente bioativas, capazes de apresentar efeito farmacológico útil, é atribuição da Química Farmacêutica. Caracteriza-se pela complexidade dos diversos fatores presentes no planejamento molecular de unidades com estruturas que exerçam efeitos desejados, com farmacocinética e farmacodinâmica adequada para uso na terapêutica, com biodisponibilidade satisfatória, proporcionando segurança e conforto aos pacientes (BARREIRO, 2002).

Diversas estratégias são usadas na pesquisa de novos compostos líderes e, após a sua descoberta, a modificação molecular é amplamente utilizada com vistas à otimização dos mesmos. A modificação molecular permite, pois, que compostos utilizados anteriormente e dotados de características inapropriadas, como alta toxicidade e problemas farmacocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) sejam otimizados. A latenciação é um processo de modificação molecular muito utilizado no aprimoramento da atividade de compostos líderes, de candidatos a fármacos e, mesmo, de fármacos já lançados na terapêutica (CHUNG et al., 2005; SILVA et al., 2005; LIMA, 2007; PARISE FILHO et al., 2010).

1.5.1 Latenciação

A latenciação é um processo de modificação molecular que consiste na transformação de molécula bioativa ou fármaco em forma de transporte inativa (pró-fármaco, entre outros), que, por processos biológicos, mediados por enzimas, ou por processos químicos, libera o composto ativo para exercer sua ação (Figura 19) (CHUNG et al., 2005; SILVA et al., 2005; RAUTIO et al., 2008; CHOI-SLEDESKI, WERMUTH, 2015). Este processo permite que as características biofarmacêuticas e, também, indiretamente, as farmacodinâmicas sejam aprimoradas em relação à molécula precursora.

Figura 19. Esquemática do conceito de pró-fármacos clássicos (F=fármaco ou composto bioativo, T=transportador).

O planejamento e o desenvolvimento de pró-fármacos são essenciais para superação de incompatibilidades físico-químicas, que podem limitar ou impedir o uso de um fármaco (TEIXEIRA et al., 2013). Entre elas, destacam-se baixa solubilidade (hidrofilicidade ou lipofilicidade), permeabilidade inadequada pela barreira hematoencefálica, baixa biodisponibilidade por via oral, amplo metabolismo pré-sistêmico, alta toxicidade, irritação e dor no local de administração, baixa seletividade, além de odor e/ou sabor desagradável. O fármaco latente é semelhante ao “cavalo de Tróia”, uma vez que burla as barreiras biológicas, porém, “diferente deste, não tem a finalidade de destruí-lo, mas um objetivo nobre de promover melhor ação” (CHUNG et al., 2005).

As formas latentes, obtidas pela latenciação, foram classificados por Wermuth, em 1984, em:

- **Pró-fármacos clássicos**, obtidos com a ligação do fármaco/composto bioativo protótipo a um transportador, tornando-o inativo ou menos ativo e que, por reações químicas e/ou enzimáticas, sofrem hidrólise liberando o fármaco ativo.

- **Bioprecursores**, diferentemente dos clássicos, estes não possuem um transportador ligado ao fármaco/composto bioativo, mas, somente após biotransformação, em geral pelo sistema redox (reações de oxirredução), geram o metabólito ativo.

- **Pró-fármacos mistos**, que apresentam características de pró-fármacos clássicos e bioprecusores. Nestes, o transportador é metabolizado em sua forma ativa, necessária para o transporte do fármaco ao lugar de ação, onde posteriormente sofre nova biotransformação para liberar o fármaco ativo.

- **Pró-fármacos recíprocos**, que, ao contrário dos pró-fármacos clássicos em que o transportador não possui atividade terapêutica, os recíprocos são formas latentes, nas quais o grupo transportador também possui atividade biológica, permitindo que se obtenha efeito sinérgico, pela atuação por mecanismos iguais ou diferentes.

- **Fármacos dirigidos**, que correspondem a fármacos/compostos bioativos ligados a transportadores específicos capazes de transportar o fármaco a células, tecido ou órgãos de forma seletiva, com o objetivo de reduzir efeitos adversos e toxicidade por ação inespecífica em outros alvos (CHUNG et al., 2005).

1.5.1.1 Dendrímeros e pró-fármacos dendriméricos

Dendrímeros são uma classe especial de macromoléculas poliméricas, diferenciados por possuírem forma globular, que divergem dos outros polímeros como os lineares, ramificados e os reticulados (BHATTACHARYA et al., 2013). São nanoestruturas bem definidas, apresentam uniformidade molecular, monodispersas e superfície altamente funcionalizada.

A arquitetura molecular dos dendrímeros é constituída por um núcleo multifuncional, ramificações constantes de unidades monoméricas ou dendrons, que formam a camada intrínseca, e uma parte extrínseca com grupos funcionais disponíveis na superfície. O foco central é denominado Geração 0 (G0) e a cada camada de monômeros inserida denomina-se uma geração (G1, G2...) (Figura 20). Em geral, as primeiras gerações apresentam uma estrutura mais aberta e plana, que, à medida em que são inseridas novas gerações, adquire gradualmente uma forma esférica. A adição de gerações poderá ser limitada pelo impedimento estérico entre as ramificações (ABBASI et al., 2014).

Figura 20. Dendrímero de poliamidoamina (PAMAM) de 2ª geração.

A primeira molécula dendrímica foi sintetizada em 1978, por Vöglet e colaboradores, e denominada “Molécula em Cascata”. Em 1985, surgiu o termo *arborols* que vem do latim e significa árvore, porém o termo “Dendrímero” consolidou-se, quando foi exposto por Tomalia, em seu primeiro trabalho sobre o dendrímero de poliamidoamina neste mesmo ano (PAMAM, Figura 20) (NANJWADE et al., 2009; BHATTACHARYA et al., 2013).

Os termos oriundos do grego *dendron* e *mero*, que significam ramificação e parte, respectivamente, deram origem à palavra dendrímero, um termo pertinente, tendo em vista que estes são compostos com inúmeras ramificações e sua estrutura comumente é semiglobular ou globular (NANJWADE et al., 2009).

1.5.1.1.1 Síntese de dendrímeros

As estruturas dendriméricas podem ser obtidas por dois métodos de síntese tradicionais: divergente e convergente.

A. Abordagem Divergente

Na síntese divergente, o crescimento do dendron ocorre a partir do foco central (Figura 21). As ramificações são unidas respectivamente à molécula central e a camada monomérica ligada ao foco central forma o dendrímero de primeira geração. A cada nova camada uma nova geração é obtida. Entretanto, quanto maior for o número de gerações inseridas, começam a aparecer falhas causadas por reações incompletas, levando a imperfeições e diferenças entre as massas da malha dendrimérica.

Figura 21. Síntese de dendrímeros: abordagem divergente. C = pontos de acoplamento; F = grupo funcional ativo, desprotegido; P = grupo funcional protegida, inativa (grupo de proteção). Etapas a) acoplamento e b) etapas de desproteção, ativação de grupos funcionais (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009).

B. Abordagem Convergente

O método de síntese convergente ocorre da parte externa para interna, iniciando com a construção do dendron, no qual são adicionados novos monômeros, até obter a estrutura com o número de ramificações desejado, ligado ao foco central multifuncional (Figura 22). O grande avanço desse método é que a cada geração adicionada é possível purificar o produto e, assim, diminuir o aparecimento de imperfeições (LIU, FRÉCHET, 1999; BOAS, HEEGAARD, 2004; SVENSON, TOMALIA, 2012).

Figura 22. Síntese de dendrímeros: abordagem convergente. C = grupo funcional para acoplamento, F = grupo funcional, P = grupo de proteção).

C. Outras Abordagens

Além das abordagens clássicas existem diversas outras abordagens, como a síntese ortogonal, método duplo-exponencial, método convergente em duplo estágio, método de hiperramificação, “click chemistry”, síntese em fase sólida, entre outras. No entanto, além das abordagens clássicas, somente a abordagem de síntese convergente em duplo estágio será explorada nesse trabalho (VÖGTLE, RICHARDT & WERNER, 2009).

C1. Abordagem convergente em duplo estágio

Síntese pela abordagem convergente em duplo estágio é uma estratégia não clássica na síntese de dendrímeros, que combina a síntese convergente e a divergente. Em comparação com a síntese convergente convencional, o método é dividido em dois blocos e permite acesso rápido a dendrímeros monodispersos de alta geração, ampliando grupos funcionais terminais. Outro passo importante é que o impedimento estérico é menor no núcleo ramificado (bloco 1) do que em um núcleo simples, pois os grupos funcionais ficam mais disponíveis (Figura 23). Além disso, esta abordagem permite a formação de dendrímeros com camadas diferentes de unidades de ramificação interna e externa (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009).

Figura 23. Síntese de dendrímeros: abordagem convergente em duplo estágio (C = grupo de acoplamento, F = grupo funcional) (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009)

1.5.1.1.2 Aplicações de dendrímeros

Os dendrímeros vêm sendo amplamente empregados em diversos ramos da ciência, tais como: ciências biomédicas, nanotecnologia, biologia molecular, engenharia, química farmacêutica, entre outras. Entre as inúmeras aplicações do dendrímeros, pode-se destacar a solubilidade. Trata-se de característica muito relevante para fármacos, pois muitos deles apresentam problemas farmacocinéticos, em grande parte, devido à solubilidade em meio fisiológico. Assim sendo, os dendrímeros são potenciais transportadores de fármacos e compostos bioativos com o objetivo de aprimorar a farmacocinética dos mesmos (SVENSON, 2009; SVENSON, TOMALIA, 2012).

Em uma recente revisão da literatura publicada na revista *Molecules*, em 2016, Santos, Giarolla e Ferreira reportam a aplicabilidade dos dendrímeros no transporte de fármacos, no desenvolvimento de compostos bioativos promissores para terapêutica, compostos dotados de propriedades farmacocinéticas inadequadas, as quais puderam ser superadas e/ou minimizadas com transportador dendriméricos. Além disso, uma grande variedade estrutural de dendrímeros tem sido planejada, os dendrímeros peptídicos são uma classe desses dendrímeros.

Os dendrímeros peptídicos representam uma classe potencial de dendrímeros com diversas aplicações e grande relevância no transporte de fármacos e genes. Grande vantagem a ser considerada é a sua similaridade às biomacromoléculas, que são constituídas por aminoácidos, o que, de certa maneira, contribui para melhor biocompatibilidade (SANTOS et al., 2017)

As possibilidades de utilização de dendrímeros como transportadores de fármacos são apresentadas à Figura 24.

Figura 24. Dendrímeros como transportadores de fármacos. (Ligações covalentes = pró-fármacos dendriméricos; ligações eletrostáticas = complexação; adsorção à cavidade interna – encapsulação).

A arquitetura dos dendrímeros tem proporcionado novas abordagens e aplicações no transporte de fármacos ou compostos bioativos, mostrando imensa versatilidade, uma vez que dendrímeros podem transportar o fármaco de três modos diferentes: por ligações covalentes lábeis entre o dendrímero e o composto bioativo (pró-fármacos dendriméricos), por encapsulamento do composto bioativo na cavidade interna e por complexação do composto bioativo na malha dendrímica (Figura 24), geralmente por interações eletrostáticas. Os dendrímeros como transportadores vêm despertando grande interesse nos últimos anos, evidenciado pelo aumento de publicações relacionadas. Além disso, têm sido intensamente aplicados no desenvolvimento farmacotécnico e biotecnológico de novas formulações e diagnóstico (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009; SANTOS, GIAROLLA, FERREIRA, 2016; SANTOS et al., 2017).

Objetivos & Justificativa

"É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota." (Theodore Roosevelt)

2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

As doenças não transmissíveis são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. Entre elas, as DCV figuram como a maior causa de morte e incapacidade, sendo responsáveis por 17,3 milhões de óbitos por ano. Segundo estimativas, esse número deverá aumentar para 23,6 milhões, em 2030. Em revisão publicada no *Journal of the American College of Cardiology*, de 2012 (LASLETT et al., 2012), economistas projetaram um impacto econômico de 47 trilhões de dólares nos próximos 25 anos em virtude de investimentos insuficientes para a prevenção e tratamento das DCV, situação que é agravada em países em desenvolvimento devido à baixa renda. É importante ressaltar que com modificações básicas no estilo de vida, alimentação e a prática de exercícios físicos, a maioria dessas vidas pode ser preservada (SBC, 2013).

Face à atual situação das DCV no mundo e considerando a relevância dos lipídios na composição da placa de ateroma e a atuação dos fatores de coagulação e agregação plaquetária na formação do trombo, considera-se que a utilização das estatinas associadas ao AAS representa importante alternativa terapêutica, validada por estudo realizado com a pravastatina e o AAS, no qual se observou redução no risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (HENNEKENS et al., 2004).

Entre os inibidores da HMG-CoA redutase disponíveis, a rosuvastatina tem características proeminentes, possui o melhor perfil farmacodinâmico, maior eficácia e seletividade. Por outro lado, o AAS é um anti-inflamatório não-esteróide com atividade antiplaquetária mais difundido na terapia (SANTIAGO, 2011).

Utilizando-se como base o planejamento de Polidoro (2013), acredita-se que os benefícios da pravastatina associada ao AAS podem ser superados, com a substituição desta pela rosuvastatina, disponível na terapêutica nacional, e que apresenta maior potência, seletividade e menos efeitos adversos (SANTIAGO, 2011).

Fatores limitantes para o uso da rosuvastatina e AAS são: a baixa permeabilidade da rosuvastatina cálcica e, consequentemente, a baixa biodisponibilidade (biodisponibilidade absoluta 20%) e o tempo de meia-vida do AAS de 6-7 h, o que torna necessária para ambos, elevadas doses e maior frequência de administração (SALIH, 2015).

Tendo em vista a importância dos dendrímeros como transportadores de fármacos na latenciação, processo de aprimoramento das propriedades farmacocinéticas, este trabalho visa ao desenvolvimento de pró-fármaco dendrimérico, potencialmente

cardiovascular, derivado de rosuvastatina e AAS, utilizando como referência o pedido de patente de Ferreira e Giarolla (2008). Tal dendrímero será constituído por um foco central, etilenoglicol e pentaeritritol, e ácido L(-)-málico, etilenoglicol e ácido 2,2-*bis*(hidroximetil) propiônico como espaçantes, e os fármacos rosuvastatina e AAS (Figuras 25 e 26).

Figura 25. Estrutura final dos pró-fármacos dendrímericos, derivado de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico, contendo etilenoglicol e pentaeritritol como núcleos e o ácido-L-málico, como espaçante.

Figura 26. Estrutura final dos pró-fármacos dendrímeros, derivado de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico, contendo etilenoglicol, pentaeritritol como núcleo e o BisMPA como espaçante.

Material & Métodos

*"O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece."
(Benjamin Disraeli)*

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

3.1.1 Reagentes e solventes

- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)
- 2,2-*bis*(hidroximetil)1,3-propanodiol
- 2,2-dimetoxipropano (DMP)
- 4-dimetilaminopiridina (DMAP)
- acetato de etila (AcOEt)
- acetona
- acetonitrila (ACN)
- Ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)propiónico (*Bis*MPA)
- ácido acetilsalicílico (AAS)
- ácido clorídrico (HCl)
- ácido L(-)-málico
- ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH)
- ácido sulfúrico
- bicarbonato de sódio
- cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBDMCl)
- clorofórmio deuterado (CDCl₃)
- clorofórmio
- diclorometano
- etilenoglicol
- hexano (Hex)
- imidazol
- metanol (MeOH)
- *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC)
- rosuvastatina cálcica
- sulfato de sódio anidro

- sulfato de magnésio anidro
- tetraidrofurano (THF)
- trietilamina (Et₃N)

3.1.2 Equipamentos

- Rotaevaporador Büchi
- Agitadores magnéticos com aquecimento
- Espectrofotômetro FTIR Shimadzu
- Espectrômetro de RMN Bruker Advance 300 MHz
- Cromatógrafo para CLAE Shimadzu
- Cromatógrafo automático *flash* Isolera Prime, Biotage
- Aparelho capilar para faixa de fusão, Büchi

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Síntese

O planejamento das rotas sintéticas está apresentado nos esquemas 1 e 2.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esquema 1. Esquema geral de síntese dos dendrímeros I, utilizando como focos centrais o etilenoglicol e pentaeritritol, respectivamente: Método convergente em duplo estágio.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esquema 2. Esquema geral de síntese dos dendrímeros II, utilizando como focos centrais o etilenoglico e pentaeritritol, respectivamente: Método Convergente

3.2.1.1 Síntese do ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ila)acético (ácido málico protegido) intermediário 2 (GREEN, KIDDLE, THOMPSON, 1995; GIAROLLA, 2007; POLIDORO, 2013)

Esquema 3. Síntese do ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ila) acético (ácido málico protegido) intermediário 2

Em temperatura ambiente, mantiveram-se sob agitação o ácido L(-)-málico (1,3 g; 7,5 mmol; 1 eq.), ácido *p*-toluenossulfônico (0,0027 g; 0,0158 mmol; 0,002 eq.) e 2,2-dimetoxipropano (2,5 mL; 20,33 mmol; 2,7 eq.). Após 30 minutos, as substâncias foram separadas em duas fases com água e diclorometano. Na fase aquosa adicionou-se diclorometano mais duas vezes e separaram-se as fases. Após reunir as fases orgânicas extraídas, adicionou-se sulfato de sódio anidro. A solução obtida foi concentrada em rotaevaporador a 50 °C e recristalizada em clorofórmio/tetracloreto de carbono 1:1 (v/v), obtendo-se o ácido málico protegido.

3.2.1.2 Síntese da rosuvastatina protegida (intermediário 5 e 6)

Esquema 4. Síntese da rosuvastatina protegida (intermediário 5 e 6).

3.2.1.2.1 Método A (adaptado de COREY; VENKATESWARLU, 1972)

Em atmosfera inerte de argônio e sob proteção da luz, adicionaram-se rosuvastatina (3) (0,481g; 1,0 mmol; 1 eq.) e o imidazol (0,340g; 5,0 mmol; 5 eq.) em 2 mL de DMF anidro, juntando-se, posteriormente, cloreto de terc-butildimetilsilano (4) (TBDMSCL) (0,361g; 2,4 mmol; 2,4 eq.). A reação foi mantida por 12 horas, sem alterações nas condições reacionais. Após o término, adicionou-se acetato de etila (20 mL). O produto foi extraído com 5 frações de 30 mL de água. Na fase orgânica separada foi adicionado sulfato de magnésio anidro, filtrando-se e o removendo-se o solvente sob pressão reduzida a 50 °C.

3.2.1.2.2 Método B (adaptado de CHAUDHARY; HERNANDEZ, 1979)

Em atmosfera inerte de argônio e sob proteção da luz, adicionaram-se rosuvastatina (3) (0,481g; 1,0 mmol; 1 eq.), trietilamina (0,17 mL; 1,2 mmol; 1,2 eq.) e DMAP (0,040 g; 0,33 mmol; 0,3 eq.) em 10 mL de DMF anidro, juntando-se, posteriormente, cloreto de *terc*-butildimetilsilano (4) (TBDMSCL) (0,331 g; 2,2 mmol, 2,2 eq.). A reação foi mantida por 12 horas, sem alterações nas condições reacionais. Após o término, adicionou-se acetato de etila (20 mL). O produto foi extraído com 5 frações de 30 mL de água. Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se e removendo-se o solvente sob pressão reduzida a 50 °C.

O produto final foi purificado em cromatógrafo automático Isolera Prime com fase móvel clorofórmio:metanol com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%, obtendo-se o intermediário 7, óleo castanho.

3.2.1.3 Síntese do BSMIPA protegido – intermediário 9

Esquema 5. Síntese do BSMIPA protegido – intermediário 9

Para a proteção do ácido carboxílico do *BISMPA* (7), adicionou-se à acetonitrila (40 mL) composto 7 (2,01 g; 15,0 mmol; 1 eq.) e DBU (2,83 mL; 17,0 mmol; 1,13 eq.), em banho de gelo, seguido da adição de brometo de benzila (8) (2,01 mL; 17,0 mmol; 1,13 eq.), gota a gota, lentamente. A reação foi mantida sob agitação *overnight*, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. Então, adicionaram-se 100 mL de acetato de etila e realizaram-se extrações com água (2x100 mL) e solução saturada de NaCl (2x100 mL). Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se e o solvente foi novamente removido e o resíduo obtido foi recristalizado em tolueno, obtendo-se o intermediário 9, pó branco cristalino.

3.2.1.4 Síntese do intermediário 4 - foco central pentaeritritol

3.2.1.4.1 Síntese anidrido AMP, intermediário 10 (adaptado de IHRE, JESÚS, FRÉCHET, 2001)

Esquema 6. Síntese anidrido AMP, intermediário 10.

Em balão de fundo redondo, sob agitação e à temperatura ambiente, adicionaram-se o ácido málico protegido (2) (0,348 g; 2,0 mmol; 2 eq.) e o DCC (0,206 g; 1,0 mmol; 1 eq.) em 10 mL de diclorometano. Após 24 horas de reação, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. Obteve-se um pó branco, que foi dissolvido em diclorometano em quantidade mínima suficiente para a dissolução. Precipitou-se de hexano gelado na proporção de 9:1 hexano:diclorometano.

3.2.1.4.2 Síntese intermediário 14 (adaptado de IHRE, JESÚS, FRÉCHET, 2001)

Esquema 7. Síntese do intermediário 14

Para a síntese do intermediário 14 usando o núcleo monopentaeritritol (12), adicionaram-se em 10 mL de piridina anidra o composto 12 (0,222 g; 1,63 mmol; 1 eq.) e o DMAP (0,097g; 0,80 mmol; 0,5 eq.). Em seguida, diluiu-se o sólido do anidrido do AMP (10) (1,47 g; 8,15 mmol; 5 eq.) em 30 mL de diclorometano, mantendo-se a agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Adicionaram-se, então, 10 mL de água e manteve-se a reação sob agitação por mais 12 horas. Após esse período, adicionou-se a fase orgânica, 100 mL de CH_2Cl_2 , e extraiu-se com 2 x 40 mL de NaHSO_4 (1 M), 2 x 40 mL de Na_2CO_3 (10%) e 1 x 40 mL de solução saturada NaCl. A fase orgânica foi secada, usando-se NaSO_4 , e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C.

3.2.1.4.3 Síntese intermediário 14 método usando DCC - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978)

Esquema 8. Síntese do intermediário 14

Para a síntese do intermediário 14 usando o núcleo monopentaeritritol (12), adicionaram-se em 3 mL de DMF anidro o composto 12 (0,136 g; 1,0 mmol; 1 eq.) e o

DMAP (0,097g; 0,80 mmol; 0,5 eq.). Em seguida, diluiu-se o sólido do anidrido do AMP (10) (0,87 g; 5,0 mmol; 5 eq.) em 30 mL de diclorometano, mantendo-se a agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Após esse período, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. O resíduo foi dissolvido em diclorometano em quantidade mínima suficiente para a dissolução. Precipitou-se de hexano gelado na proporção de 9:1 hexano:diclorometano.

3.2.1.5 Síntese do intermediário 13 - foco central etilenoglicol - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH, DEPRÉ, ORMEROD, 2008; POLIDORO, 2013)

Esquema 9. Síntese do intermediário 3 - foco central etilenoglicol - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC)

Em temperatura ambiente sob agitação magnética, o composto 2 (0,92 g, 5,30 mmol, 1 eq.), obtido anteriormente, adicionou-se EDC (1,10 g; 5,80 mmol; 1,1 eq.), em 20 mL de diclorometano. Após 15 minutos, juntaram-se ao meio reacional o etilenoglicol (11) (2,60 mmol) e o DMAP (0,061 g; 0,50 mmol; 0,1 eq.) e a reação foi monitorada por CCD, em fase móvel clorofórmio:metanol (2:1). Após 24 horas de reação, adicionaram-se 30 mL de diclorometano ao meio reacional. A extração foi realizada em etapas, com 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 M, repetida uma vez, e com 50 mL solução saturada de cloreto de sódio, repetida uma vez. Na fase orgânica separada adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se novamente, e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C.

3.2.1.6 Síntese do Intermediário 18 - Esterificação pelo Método Fischer

(adaptado de SOLOMONS,FRYHLE, 2001; XUHONG, JIANJIANG, ZHENJIANG, 2003)

Esquema 10. Síntese do Intermediário 18 - Esterificação pelo Método Fischer.

Em um balão, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se AAS (17), etilenoglicol (11) e o ácido usado como catalisador da esterificação (H_2SO_4) em concentrações molares, volumes, tempo e temperatura apresentados na Tabela I. Ao fim da reação, realizaram-se extrações com solvente adequado, conforme apresentado na Tabela I. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C.

Tabela I. Condições reacionais e tratamento para esterificação pelo método de Fischer, experimentos A-1 a A-4

Método	Reagentes e solventes	Concentração molar/volume	Condições reacionais	Purificação	Referências
A-1	AAS Etilenoglicol H ₂ SO ₄	5,30 mmol 50 mL 1 mL (18 mmol)	8 horas 120 °C	acetato de etila, 50 mL Extração Solução de NaHCO ₃ 0,01 M (50 mL 2x) Solução NaCl saturada (50 mL 2x)	(SOLOMONS; FRYHLE, 2001; XUHONG, JIANJIANG, ZHENJIANG, 2003)
A-2	AAS Etilenoglicol H ₂ SO ₄	5,30 mmol 50 mL 0,5 mL (9 mmol)	3 horas 100 °C	acetato de etila 50 mL Extração Solução de NaHCO ₃ 0,01 M (50 mL 2x) Solução NaCl saturada (50 mL 2x)	
A-3	AAS Etilenoglicol H ₂ SO ₄	5,30 mmol 50 mL 0,1 mL (1,8 mmol)	4 horas 80 °C	acetato de etila 50 mL Extração Solução de NaHCO ₃ 0,01 M (50 mL 2x) Solução NaCl saturada (50 mL 2x)	
A-4	AAS Etilenoglicol H ₂ SO ₄	5,30 mmol 50 mL 0,01 mL (0,18 mmol)	6 horas 60 °C	acetato de etila 50 mL Extração Solução de NaHCO ₃ 0,01 M (50 mL 2x) Solução NaCl saturada (50 mL 2x)	

3.2.1.7 Síntese do Intermediário 18 – utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH, DEPRÉ, ORMEROD, 2008; POLIDORO, 2013).

Esquema 11. Síntese do intermediário 18 – utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC).

3.2.1.7.1 Método B1

Para a síntese do intermediário 18, adicionaram-se AAS (17) (0,9 g; 5,0 mmol; 1 eq.) e EDC (1,14 g; 6,0 mmol; 1,2 eq.) em 20 mL de acetona, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 15 minutos, juntaram-se ao meio reacional DMAP (0,061 g; 0,50 mmol; 0,1 eq.) e o etilenoglicol (11) (3,25 mL; 60,0 mmol; 12 eq.), mantendo-se a agitação por 48 horas. Após esse período, filtrou-se, adicionando-se 50 mL de acetato de etila ao filtrado. A extração foi realizada em etapas, com 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 M, repetida uma vez, e com 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio, repetida uma vez. Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se novamente e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. O produto final foi purificado em cromatógrafo automático Isolera Prime com fase móvel hexano:acetato de etila com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%, obtendo-se o intermediário 18, óleo amarelo.

3.2.1.7.2 Método B2

Para a síntese do intermediário 18, adicionaram-se AAS (17) (0,9 g; 5,0 mmol; 1 eq.) e EDC (1,14 g; 6,0 mmol; 1,2 eq.) em 20 mL de diclorometano, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 15 minutos, juntaram-se ao meio reacional DMAP (0,061g; 0,1 mmol; 10 eq.) e o etilenoglicol (11) (6,5 mL; 120,0 mmol; 24 eq.), mantendo-se a agitação por 96 horas. Após esse período, acrescentaram-se mais 25 mL de diclorometano, realizaram-se extrações com água (3x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3x 50 mL). Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se novamente e o filtrado foi mantido sob refrigeração a -20 °C (freezer), por 24 horas, o precipitado formado foi removido e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida a 50 °C.

O produto final foi purificado em cromatógrafo automático Isolera Prime, com fase móvel hexano:acetato de etila com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%, obtendo-se o intermediário 18, óleo amarelo.

3.2.1.8 Síntese do intermediário 19 - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH, DEPRÉ, ORMEROD, 2008).

Esquema 4. Síntese Intermediária 19 - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC).

Para a síntese do intermediário 19, adicionou-se a rosuvastatina protegida (intermediário 6) (0,596 g; 1,0 mmol; 1 eq.) e o EDC (0,191 g; 1,0 mmol; 1 eq.) em 20 mL de acetonitrila, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 15 minutos, acrescentaram-se DMAP (0,061 g; 0,50 mmol; 0,5 eq.) e intermediário 18 (0,538 g; 2,4 mmol; 2,4 eq.) ao meio reacional. A reação foi monitorada por CCD, fase móvel clorofórmio:metanol (2:1), por 24 horas. Após esse período, o produto foi extraído. A extração foi realizada em etapas, com 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 M, repetida uma vez, e com 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio, repetida uma vez. Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se novamente e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. O produto final foi purificado em cromatógrafo automático Isolera Prime com fase móvel hexano:acetato de etila com gradiente de concentração, respectivamente, de 94%:6% até 60%:40%, obtendo-se o intermediário 19, óleo esverdeado.

3.2.1.9 Síntese do anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21 (adaptado de PATHAK et al., 2014)

Esquema 13. Síntese do anidrido do ácido acetilsalicílico.

Em balão de fundo redondo, sob agitação e à temperatura ambiente, adicionaram-se o ácido acetilsalicílico (17) (0,360 g; 2,0 mmol; 2 eq.) e o DCC (0, 206 g; 1,0 mmol; 1 eq.) em 20 mL de diclorometano. Após 24 horas de reação, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. Obteve-se um óleo incolor, que foi dissolvido em diclorometano. Precipitou-se de hexano gelado na proporção de 9:1 hexano:diclorometano, obtendo-se o anidrido (21), pó branco.

3.2.1.10 Síntese do intermediário 22 - (adaptado de PATHAK et al., 2014)

Esquema 5. Síntese do intermediário 22.

Para a síntese do intermediário 22, adicionaram-se em 10 mL de diclorometano o intermediário 9 (0,448 g; 2,0 mmol; 2 eq.) e o DMAP (0,061 g; 0,50 mmol; 0,5 eq.). Em seguida, solubilizou-se o composto 21 (0, 342 g; 1,0 mmol; 1 eq.) em 20 mL de diclorometano, mantendo-se a agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Adicionaram-se, então, 30 mL água e realizaram-se três extrações com o mesmo volume. Após esse período, a fase orgânica foi secada, usando-se NaSO₄, e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C.

3.2.1.11 Síntese do dendron protegido – intermediário 23 - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH, DEPRÉ, ORMEROD, 2008).

Esquema 6. Síntese do dendron protegido – intermediário 23

Para a síntese do intermediário 23, adicionou-se o composto 6 (0,595 g; 1,0 mmol; 1 eq.) e o EDC (0,191 g; 1,0 mmol; 1 eq.), em 20 mL de acetonitrila, sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Após 15 minutos, acrescentaram-se DMAP (0,061 g; 0,50 mmol; 0,5 eq.) e intermediário 14 (0,772 g; 2,0 mmol; 2 eq.) ao meio reacional. A reação foi monitorada por CCD, fase móvel hexano:acetato de etila (1:1), por 48 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C e o resíduo dissolvido em 50 mL de acetato de etila. A extração foi realizada em etapas, com 50 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 1 M, repetida uma vez, e com 50 mL de solução saturada de cloreto de sódio, repetida uma vez. Na fase orgânica separada, adicionou-se sulfato de sódio anidro, filtrando-se novamente e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50 °C. O produto final foi purificado em cromatógrafo automático Isolera Prime com fase móvel hexano:acetato de etila com gradiente de concentração, respectivamente, de 94%:6% até 60%:40%, obtendo-se o intermediário 21, óleo esverdeado.

3.2.1.12 Desproteção do intermediário 13 para obtenção dos intermediário 15 (adaptado de MANTELL, 2007; SANTOS, 2016)

Esquema 7. Desproteção do intermediário 15.

O intermediário 13 (0,374 g; 1,0 mmol; 1 eq.) foi dissolvido em acetonitrila e, posteriormente, adicionou-se o ácido clorídrico 1 M na proporção de 1:1 (5,33:5,33 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação de acordo por 6 horas a temperatura ambiente. Após este período, o conteúdo reacional foi tratado, adicionaram-se 20 mL de acetato de etila e extraiu-se com 6 frações de água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o produto concentrado sob pressão reduzida a 40 °C. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, com fase móvel hexano/acetato de etila 2:1 (v/v).

3.2.1.13 Desbenzilação com Pd/C e H₂. Modelo para desproteção do intermediário 15

Esquema 8. Desproteção do éster de BisMPA com a rosuvastatina.

Dissolveu-se o éster do BisMPA com a rosuvastatina (0,685 g; 1,0 mmol; 1 eq.) em 55,50 mL de solução de 1:1 de metanol e diclorometano e adicionou-se Pd/C (1,38 g; 13,0 mmol, 13 eq.). Acoplou-se o meio reacional ao sistema de bomba de vácuo e reservatório de H₂. Manteve-se o meio reacional sob atmosfera de H₂ *overnight*. Filtrou-se a mistura reacional com celite, lavando-se com solução de metanol/diclorometano 1:1. O filtrado foi rotaevaporado a 40 °C para obter o

intermediário desprotegido. O produto obtido foi purificado por cromatografia *flash*, em Isolera Biotage.

3.2.3 Análise

3.2.3.1 Espectrometria

3.2.3.1.1 RMN ^1H e ^{13}C

Os produtos obtidos foram analisados por espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C , em espectrômetro de ressonância magnética Bruker Advande 300 MHz, disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

3.2.3.1.2 Espectrofotômetro UV-Vis

Os produtos obtidos foram analisados por espectrometria no IV, em espectrofotômetro FTIR IRAffinity-1 Shimadzu, disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP.

3.2.3.2 Cromatografia

3.2.3.2.1 Em camada delgada (CCD)

A CCD foi efetuada em cromatofolhas Merck, em fases móveis adequadas.

3.2.3.2.2 Em coluna

A cromatografia *flash* em coluna foi efetuada no aparelho Biotage, Isolera Prime, em eluentes adequados.

3.2.3.3 Faixa de fusão

A determinação da faixa de fusão foi efetuada em aparelho capilar para ponto de fusão, Büchi.

Resultados & Discussão

"Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes." (Martin Luther King)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Reações de Proteção de Grupos Funcionais

Reações de proteção são importantes em rotas sintéticas de compostos orgânicos e são imprescindíveis quando os reagentes possuem estruturas multifuncionais ou mesmo quando se deseja a quimiosseletividade de um dos grupos. Os agentes espaçantes escolhidos para a síntese dos pró-fármacos dendriméricos, o ácido málico e o ácido 2,2-*bis*(hidroximetil)1,3-propanodiol possuem estruturas multifuncionais. O AM apresenta duas carboxilas e uma hidroxila, inversamente ao *BISMPA* que apresenta duas hidroxilas e apenas uma carboxila. Além disso, a rosuvastatina, neste caso o fármaco que comporá a malha dendrímica, é um composto multifuncional, que apresenta em sua estrutura duas hidroxilas livres e uma carboxila. Considerando a possibilidade de ocorrer reações cruzadas e a formação de produtos secundários indesejados, realizaram-se as reações de proteção dos agentes espaçantes e a da rosuvastatina.

4.1.1 Síntese do ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ila) acético (ácido málico protegido) intermediário 2 (GREEN, KIDDLE, THOMPSON, 1995; GIAROLLA, 2007; POLIDORO, 2013)

O ácido málico é um ácido orgânico amplamente encontrado na natureza, em vegetais e frutas, principalmente cítricas, e é considerado um ácido fraco e muito suscetível à respiração oxidativa. Grande parte dos ácidos orgânicos serve como reserva energética, por meio de sua oxidação no ciclo de Krebs. O ácido málico é um composto relativamente atóxico, visto que está presente em grande parte dos alimentos de origem vegetal, porém não foi escolhido somente por esses atributos, mas por possuir propriedades estruturais desejadas para a construção do dendrímero, tais como a presença das duas carboxilas para ligar o dendron ao núcleo e a hidroxila para inserção de uma nova geração (RIZZON; SGANZERLA, 2007).

A proteção do ácido málico (AM) foi realizada segundo a metodologia estabelecida Green et al. (1995), adaptado por Giarolla (2007), que estabeleceu as condições reacionais para a proteção de um dos ácidos carboxílicos e da hidroxila presente na estrutura do ácido málico, formando uma lactona.

A Figura 27 mostra o mecanismo da reação de formação do AMP. A reação ocorre através de catalise ácida do DMP, formando o íon oxônio com a saída de álcool metílico, intermediário instável e reativo, que prontamente é atacado pelo nucleófilo, hidroxila do AM, promovendo reação de adição, seguida de substituição nucleofílica de segunda ordem (SN_2), ocorrendo um ataque nucleofílico da carboxila (α à hidroxila) do AM ao carbono ligado às metilas, formando um éster cíclico. Obteve-se produto final na forma de cristais aciculares de coloração branca e rendimento de médio de 60% e faixa de fusão de 87-89 °C, de acordo com o produto obtido anteriormente no LAPEN (Laboratório de Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Potencialmente Ativos em Doenças Negligenciadas).

O espectro no IV (espectro 1) mostrou a obtenção do ácido málico protegido. Observaram-se bandas de estiramento de OH e carbonila de ácido carboxílico em 3269 e 1735 cm^{-1} , respectivamente. Além disso, foi possível identificar uma banda de estiramento em 1767 cm^{-1} referente a lactona, o que caracteriza a proteção. Outras evidências são as bandas de deformação em 1386 e 1379 cm^{-1} , relativas às metilas da proteção, bem como a banda de deformação em 1129 cm^{-1} , que está relacionada à ligação C-O-C axial de acetal.

O espectro de RMN de 1H (espectro 2) mostrou a obtenção do produto, em conformidade com os descritos por Green e colaboradores (1995), Giarolla (2007 e Polidoro (2013), corroborando os sinais do espectro de IV. No espectro de RMN 1H , observaram-se dois singletos em 1,57 e 1,63 ppm, correspondentes aos hidrogênios das duas metilas da lactona do ácido málico protegido. O espectro de RMN de ^{13}C (espectro 3) apresentou os sinais dos carbonos C_1 e C_2 das metilas da lactona em 25,83 ppm e 26,74 ppm e um sinal relativo ao C_3 em 70,41 ppm. Os resultados apresentados no espectro de RMN ^{13}C corroboram os resultados apresentados no de 1H , indicando que a proteção do ácido málico foi realizada com sucesso.

No espectro de RMN de 1H e ^{13}C , pode-se observar que há diferença entre as duas metilas da lactona, que são vistas como dois singletos em 1,57 e 1,63 (H_1 e H_2) e 26,74 (C_2); 25,83 (C_1). Essa diferença no deslocamento é devido estarem em ambientes químicos diferentes (Figura 28). A metila 1 está mais desblindada, em um campo mais alto, por influência do campo magnético da carbonila devido à proximidade, logo a metila 2 está mais blindada, pois está mais distante da carbonila. Além disso, os hidrogênios A e B são hidrogênios diastereostópicos, pois, apesar de serem hidrogênios

geminais são diferentes quimicamente e acoplam um com outro e com o hidrogênio C, fato que é visto no espectro de ^1H como um duplo-duplo-dublete em 2,81 ppm (ddd), e o hidrogênio C acopla com o A e B, observando-se, então, um duplo-dublete em 4,70 ppm (dd).

Figura 27. Mecanismo de reação: formação do ácido málico protegido (adaptado de SANTOS, 2016).

Figura 28. Estrutura tridimensional do AMP. Minimizada no software Spartan Wavefunction Inc.

Espectro 1. IV do ácido málico protegido – intermediário 2.

IV (v, ATR, cm⁻¹)

3269 (v OH livre de ácido carboxílico); 1767 (v C=O lactona); 1735 (v C=O ácido carboxílico); 1386 (δ CH₃ angular assimétrica); 1379 (δ CH₃ angular assimétrica); 1129 (δ C-O-C axial de acetal).

Espectro 2. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido málico protegido – intermediário 2.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,26 (CDCl_3); 1,57 (s, 3H, H_1); 1,63 (s, 3H, H_2); 2,81 (ddd, 2H, H_4 , $J=6$ Hz, $J=18$ Hz, $J=3$ Hz, $J=18$ Hz); 4,70 (dd, 1H, H_3 , $J=3$ Hz, $J=6$ Hz)

Espectro 3. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do ácido málico protegido – intermediário 2.

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,04 (CDCl_3); 174,94 (C_4); 171,93 (C_7); 111,43 (C_5); 35,99 (C_6); 70,42 (C_3); 26,74 (C_2); 25,83 (C_1)

4.1.2 Síntese do *BISMPA* protegido – intermediário 9

O *BisMPA* é molécula multifuncional, largamente usado como monômero na composição de dendrímeros clássicos. Optou-se por usá-lo como agente espaçante por possuir estrutura química adequada para a construção do dendrímero, tais como a presença das duas hidroxilas para ligar os fármacos e uma carboxila para acoplar ao núcleo. No entanto é necessário a proteção do ácido carboxílico para preservá-lo e, consequentemente, evitar reações cruzadas, que podem gerar subprodutos durante a síntese e que dificultariam a purificação. Considerando-se o uso mesmo como agente espaçante, o grupo carboxílico foi protegido através da formação de um éster benzílico (CARLMARK, MALMSTRÖM, MALKOCH, 2013).

A proteção foi adaptada a partir da metodologia proposta Holtzman e colaboradores (2015). O intermediário 9 foi sintetizado a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular SN_2 (Figura 29) com ataque nucleofílico da carboxilato ao carbono polarizado ligado ao bromo, o estado de transição é estabilizado pela conjugação com o sistema π do anel benzênico, estabilizando formação do éster benzílico (CLAYDEN, et al. 2012).

A proporção molar foi 1:1,15:1,15, *BisMPA*, brometo de benzila e DBU, respectivamente, com excesso de 15% dos demais reagentes em relação ao *BisMPA*, adicionados em acetonitrila *overnight* e purificado por recristalização em tolueno, com rendimento médio de 80% e faixa de fusão entre 72,8-73,9 °C.

Nessas condições, o intermediário 9 foi obtido com sucesso, analisado por IV (espectro 4) com as bandas de deformação em 1705 cm^{-1} , estiramento de ligações indicativa de carbonila de éster, estiramento em 3350 cm^{-1} , característica de hidroxila livre, bandas de deformação em 746 e 710 cm^{-1} , referentes ao anel aromático monossustituído, e confirmado por análise de RMN 1H (espectro 5) e de ^{13}C , evidenciado pela presença do singleto em 5,24 ppm, referente aos hidrogênios na posição 3, grupo metilênico da benzila em adição ao sinal do espectro de ^{13}C (espectro 6), em 66,68 (C_5), e o multiplete entre 7,33-7,38 ppm (H_4), sinais relativos ao anel aromático em adição aos sinais de ^{13}C em 135,69 (C_6); 128,64 (C_8); 128,31 (C_9); 127,86 (C_7) ppm, além dos sinais do *BisMPA*.

O *BisMPA* protegido possui em sua estrutura dois grupos CH_2 ligados às hidroxilas, nos quais os hidrogênios B acoplam com os hidrogênios A (Figura 30), visto que a constante de acoplamento dos dubletos, ambos tem um $J=11$ Hz, constante de longa distância, dessa forma é possível justificar a multiplicidade dos sinais desses

hidrogênios. O dubleto em 3,95 ppm é relativo aos hidrogênios A, pois estão mais desblindados por interferência do campo magnético da carbonila, e os hidrogênios B, dubleto em 3,75 ppm, estão mais blindados por sofrerem menor interferência do campo magnético devido à distância.

Figura 29. Mecanismo de reação: formação do BISMPA protegido.

Figura 30. Estrutura tridimensional do BisMPA, minimizada com Software Spartan Wavefunction Inc.

Espectro 4. IV do BisMPA protegido (intermediário 9).

IV (ν , KBr, cm^{-1})

3361(ν OH livre); 2947 e 2889 ($\nu_{\text{C-H}_2}$ alifáticos); 1705 (ν C=O carbonila); 1321 (δ CH₃ angular assimétrica); 1224 e 1046 (C-O de éster) 750 e 698 (δ -HC=CH- deformação angular de 5H adjacentes de aromático monossustituído)

Espectro 5. RMN ^1H do BISMPA protegido (intermediário 9).

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,28 (CDCl_3); 1,11 (s, 3H, H_1); 3,75 (d, 2H, H_2 , $J=11,2$ Hz); 3,95 (d, 2H, H_2 , $J=11,3$ Hz.); 5,24 (s, 1H, H_3); 7,28 – 7,38 (m, 2H, H_4)

Espectro 6. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do BisMPA protegido (intermediário 9).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,45 (CDCl_3); 175,71 (C_4); 135,69 (C_6); 128,64 (C_8); 128,31 (C_9); 127,86 (C_7);
68,09 (C_2); 66,68 (C_5); 49,35 (C_3); 17,11 (C_1)

4.1.3 Síntese da rosuvastatina protegida, intermediários 5 e 6

4.1.3.1 Método A (adaptado de COREY, VENKATESWARLU, 1972)

A proteção da rosuvastatina foi realizada segundo metodologia estabelecida por Corey e Venkateswarlu (1972), com o objetivo de impedir a formação de produtos

indesejáveis. O mecanismo encontra-se à Figura 31. A rosuvastatina é um fármaco que possui duas hidroxilas livres, que podem participar de reações cruzadas, e, dessa forma, optou-se pela proteção dessas hidroxilas, o que conduz a reação mais limpa, com menos impurezas, facilitando, conseqüentemente, as etapas de purificação.

O *tert*-butildimetilsilano (TBDMS) é um grupo protetor comumente utilizado em síntese orgânica, devido à grande estabilidade em diversos processos sintéticos. O TBDMS foi escolhido principalmente porque hidroxilas protegidas com este grupo protetor são facilmente desprotegidas em condições que não alteram outros grupos funcionais (WUTS, GREENE, 2006).

As proporções molares foram 1:2,4 de rosuvastatina e TBDMSCl, respectivamente. Após 12 horas sob agitação em atmosfera inerte de nitrogênio a reação, que foi monitorada por CCD, apresentou duas manchas com Rf 0,48 e 0,68, diferentes da rosuvastatina, Rf 0,30, indicando a formação do produto, com uma e duas substituições. Os produtos foram purificados, utilizando-se o cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel clorofórmio:metanol, com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%. Entretanto, somente as frações referentes ao Rf 0,48, provavelmente o produto monossustituído, puderam ser isoladas, devido ao baixo rendimento da reação, não sendo possível, portanto, isolar o produto dissustituído, referente ao Rf 0,68.

O espectro de RMN ^1H (espectro 22, anexo p. XII) do produto isolado apresentou sinais referentes à rosuvastatina com apenas uma das hidroxilas protegida. O singlete em 0,0 ppm corresponde aos hidrogênios H_{14} e o singlete em 0,91 ppm é relativo aos hidrogênios H_{13} do grupo do protetor TBDMS, em adição os sinais de carbono 25,69 (C13) e -4,50 (C14) ppm (espectro 23, anexo p. XIII). Os sinais em 0,09 ppm podem estar relacionados ao grupo protetor hidroxilado (TBDMSOH). Os outros sinais presentes no espectro são relativos à rosuvastatina. Esses sinais, em adição aos do grupo protetor, confirmam a obtenção da rosuvastatina com uma das hidroxilas protegida.

Figura 31. Mecanismo de reação: formação rosuvastatina protegida – Método A.

4.1.3.2 Método B (adaptado de CHAUDHARY, HERNANDEZ 1979)

Embora com indicações de que a rosuvastatina protegida tenha sido obtida pelo método A, a reprodutibilidade da reação foi insatisfatória e o rendimento muito baixo, levando à busca de outra metodologia para a reação de proteção. O método B foi realizado conforme metodologia descrita por Chaudhary e Hernandez (1979), que usa DMAP como catalisador da reação. O mecanismo de reação é apresentado à Figura 32.

As proporções molares foram 1:2,4 de rosuvastatina em relação ao TBDMSCl. Após 12 horas de reação, a CCD, em fase móvel clorofórmio:metanol 9:1, mostrou a formação de duas manchas de Rf distintos e mais apolares que a rosuvastatina (Rf 0,68 e Rf 0,48), o que indica a formação do produto com uma e duas substituições. Os produtos foram purificados, utilizando-se o cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel clorofórmio:metanol, com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%.

Após processo de purificação, as frações referentes ao Rf 0,48 foram reunidas e os sinais apresentados no espectro de RMN de ^1H (espectro 24, anexo p. XIV) evidenciam a proteção de apenas uma hidroxila, sendo os singletos em 0,87 e 0,07 ppm relativos ao grupo protetor TBDMS, em adição os sinais de carbono 25,69 (C13) e -4,50 (C14) ppm (espectro 25, anexo p. XV). As frações correspondentes ao Rf 0,68 geradas através da purificação cromatografia *flash* em coluna foram reunidas e enviadas para análise por RMN.

O espectro de RMN ^1H (espectro 26, anexo p. XVI) mostrou sinais referentes à rosuvastatina com duas hidroxilas protegidas com TBDMS, conforme os sinais e as integrais apresentados em 0,82 e 0,00 ppm, que são relativos ao grupo protetor TBDMS, com excesso de sinais quem podem estar relacionados ao TBMDMS hidroxilado. O método D mostrou-se adequado, considerando-se que a síntese da rosuvastatina

protegida foi obtida com sucesso, porém mostrou que as condições reacionais devem ser aprimoradas a fim de favorecer a formação da rosuvastatina com duas hidroxilas protegidas e melhorar o rendimento da reação.

Figura 32. Mecanismo de reação: formação rosuvastatina protegida – Método B.

4.2 Síntese dendrímero I – Abordagem Convergente em duplo estágio

A síntese convergente em duplo estágio é uma abordagem não clássica na síntese de dendrímeros, que mescla as abordagens clássicas, formando uma via de mão dupla, visto que o dendrímero é construído a partir de ambas as extremidades, centro e periferia, sintetizando blocos que comporão a malha dendrimérica, blocos da camada externa (superfície funcionalizada) e a camada interna (núcleo). Estes são acoplados em um determinado ponto para formar o dendrímero e a grande vantagem desta técnica é simplificação e aceleração da rota sintética, diminuindo etapas de proteção e desproteção, que seriam necessárias no planejamento tradicional, proporcionando maior quimiosseletividade, diferente das abordagens tradicionais. Outra vantagem dessa abordagem é a capacidade de gerar altas gerações e minimizar problemas relativos às abordagens tradicionais, como impedimento estérico, que podem dificultar as substituições a purificação (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009).

4.2.1 Síntese do intermediário 13 – foco central etilenoglicol. Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH; DEPRÉ, ORMEROD, 2008; POLIDORO, 2013).

A 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) é agente condensante, amplamente utilizado em síntese orgânica na formação de ésteres. A dicicloexilcarbodiimida (DCC) tem como subproduto formado durante as reações a *N,N'*-dicicloexilureia (DCU), insolúvel na maioria dos solventes. O DCU forma precipitado branco, porém essa precipitação ocorre de maneira incompleta, dificultando a purificação. O EDU (1-(3-diaminopropil)ureia), subproduto do EDC, é solúvel na fase aquosa e pode ser facilmente removido por extrações em meio aquoso. Considerando as possibilidades de melhor purificação, optou-se pelo uso do EDC como agente condensante e DMAP como catalisador da reação (JOULLIÉ, LASSEN, 2010). O mecanismo de reação com carbodiimida encontra-se à Figura 33.

A reação foi monitorada com cromatografia em camada delgada em clorofórmio:metanol como eluente, na proporção de 2:1, respectivamente. Após 24 horas de reação, a CCD apresentou 2 manchas com polaridades distintas, R_f 0,76 e R_f 0,52, indicando a formação do intermediário 13 com uma e duas substituições do etilenoglicol com ácido málico protegido.

O espectro de RMN de ^1H do produto impuro mostrou sinais que indicam as diferentes substituições. Os singletos em 1,50 e 1,55 ppm pertencem às metilas do ácido málico protegido (H1 e H2); H4, duplo duplo-dubletos entre 2,64 e 2,85 ppm (H4), duplo-dublete entre 4,70 e 4,73 ppm (H3). Os sinais referentes ao etilenoglicol são: tripletos em 3,82 e 3,85 ppm (H5) e multiplete entre 4,25 e 4,31 ppm (H6). O sinal de um singleto 4,36 ppm sugere a obtenção do intermediário 13 com duas substituições do ácido málico (H5 e H6).

Como houve evidências da formação do intermediário 13, realizou-se a purificação por Cromatografia Flash (Biotage) - Isolera Prime - em hexano:acetato de etila, gradiente de concentração, respectivamente, de 100%:0% até 20%:80%. Como o objetivo desse experimento foi obter este intermediário com duas substituições, as frações com R_f 0,76 foram reunidas e analisadas por RMN, devido ao caráter mais apolar.

O espectro de RMN de ^1H (espectro 11, anexo p. I) confirma a obtenção do intermediário 13 pelos sinais do ácido málico protegido, os singletos em 1,50 e 155 ppm (H_1 e H_2), o duplo duplo-duplete entre 2,64 e 2,85 ppm (H_4) e o duplo-duplete entre 4,56 e 4,59 ppm (H_3), em adição ao sinal do etilenoglicol, o singlete em 4,21 ppm (H_5 e H_6), os sinais do AMP em adição o sinal do etilenoglicol no espectro de RMN ^{13}C (espectro 12, anexo p. II) em 62,50 (C8 e C9) ppm, porém ambos espectros de ^1H e ^{13}C apresentam pequenos sinais relativos ao acetato de etila, proveniente da coluna cromatográfica. O produto obtido apresenta-se como óleo de cor amarelo claro, com rendimento médio de 40%,.

Figura 33. Mecanismo de esterificação utilizando carbodiimidas como agente condensante.

4.2.2 Síntese do intermediário 14 – foco pentaeritritol (adaptado de IHRE, JESÚS, FRÉCHET, 2001)

Considerou-se a possibilidade de utilização de outro foco central, o pentaeritritol, levando-se em conta a experiência adquirida pela doutoranda Soraya Silva Santos, no laboratório do Prof. Scott Grayson, da Universidade de Tulane, Estados Unidos. Este foco permite a obtenção de outra arquitetura molecular. Para essa síntese, parte-se do anidrido do ácido málico protegido, como anteriormente descrito.

4.2.2.1 Síntese do anidrido do ácido málico protegido intermediário 10 (adaptado de IHRE, JESÚS, FRÉCHET, 2001)

Tendo-se em vista que os anidridos são mais reativos que os ácidos carboxílicos dos quais derivam (SOLOMONS, FRYHLE, 2001) e ante a mudança do foco central, optou-se por preparar o anidrido do AMP (10), utilizando-se o DCC como agente condensante. Utilizou-se DCC em proporção de 1:2 de ácido carboxílico e agente condensante, respectivamente.

A síntese do anidrido do ácido málico protegido foi adaptada e realizada conforme a metodologia descrita por Ihre, Jesús e Fréchet (2001). O anidrido é formado pela autocondensação do AMP, em presença de DCC, que permite a obtenção do produto com alto rendimento (Figura 34). O anidrido pode ser facilmente purificado por precipitação da solução do anidrido em diclorometano, adicionando-se lentamente em hexano, na proporção de 1:9 diclorometano/hexano, sob vigorosa agitação para remoção completa do DCU.

Após 24 horas sob refrigeração, o precipitado branco foi filtrado, resultando em rendimento médio de 80% e faixa de fusão entre 77 – 79 °C. A formação do anidrido é uma etapa importante para obtenção do intermediário 10 com núcleo pentaeritritol.

O espectro de IV (espectro 15, anexo p. V) apresentou banda de estiramento da função anidrido 1786 cm^{-1} e foi confirmado pela análise em RMN ^1H (Espectro 13, anexo p. III). Apresentou sinais relativos ao ácido málico protegido, singletos em 1,55-1,61 ppm e duplo-dupletos 4,68 e 4,70 ppm, relacionados, respectivamente, às metilas no grupo protetor do AMP e os hidrogênios H3. Os duplos duplo-dupletos na região de 2,92 a 3,10 ppm, indicam os sinais dos hidrogênios H4, próximos à função anidrido formada, que estão levemente deslocados para campo mais baixo. Estes sinais, anteriormente, apareciam em 2,81 e 3,04 ppm, o que indica a obtenção do anidrido.

O espectro RMN ^{13}C (espectro 14, anexo p. IV) apresenta o deslocamento da carbonila do ácido málico protegido para 164 ppm, região de deslocamento químico típico de anidridos, confirmando a obtenção do anidrido do AMP.

Figura 34. Mecanismo de formação de anidrido utilizando DCC como agente condensante.

4.2.2.2 Síntese do intermediário 14 - foco central pentaeritritol

Neste experimento utilizou-se a proporção molar entre pentaeritritol e o ácido málico protegido de 1:8, respectivamente. O excesso do anidrido foi utilizado com o intuito de obter o máximo de substituições nos quatro grupos hidroxílicos.

Ao final da reação, realizou-se a CCD, em fase móvel acetato de etila:hexano (1:1), observando-se duas manchas com R_f 0,6 e 0,4, indicando a formação de produtos com diferentes substituições e com R_f diferente dos materiais de partida, além de caráter mais apolar. Conforme a metodologia utilizada por Ihre, Jesús e Fréchet (2001), tentou-

se a precipitação como estratégia de purificação, utilizando diclorometano como solvente e precipitando em hexano gelado, porém, não houve precipitação. O produto obtido mostrou-se insolúvel em acetona, acetato de etila, diclorometano e metanol, mas solúvel em clorofórmio.

O espectro RMN ^1H (Espectro 16, anexo p. VI) do produto obtido mostrou que houve degradação do intermediário, uma vez que o mesmo não apresentou os sinais referentes ao AMP e ao pentaeritritol.

A degradação do éster formado a partir do anidrido do AMP com o pentaeritritol pode ter ocorrido por hidrólise alcalina. Ademais, pode ter ocorrido abertura da lactona do anidrido do AMP, considerando-se que havia no meio reacional piridina e, posteriormente, adicionou-se água ao meio para hidrólise do excesso de anidrido, mantendo-se sob agitação por 12 horas.

A metodologia empregada por Ihre, Jesús e Fréchet (2001) parte do anidrido do ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (*BISMPA*) protegido com dimetilacetal benzaldeído, proteção formada por ligações éteres com as hidroxilas *BISMPA*. Ligações éteres são muito mais estáveis que ligações ésteres e o dimetilacetal benzaldeído também é um grupo volumoso, que pode proteger as ligações éteres por impedimento estérico, o que explica o sucesso desta metodologia.

Tendo em vista as diferenças do espaçante utilizado na metodologia e o AMP espaçante escolhido para a síntese dos dendrímeros propostos neste projeto, faz-se necessária a adaptação na metodologia para a formação deste intermediário, com o objetivo de impedir a hidrólise e a degradação do éster e da lactona.

4.2.2.3 Síntese do intermediário 14 - foco central pentaeritritol: método usando DCC - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978)

Visto que o método anterior empregando o anidrido do AMP não foi eficiente na obtenção o intermediário 14, optou-se por utilizar o método de acoplamento direto com DCC para a obtenção do intermediário.

A reação de obtenção do intermediário 14 foi realizada nas proporções molares 1:5 de pentaeritritol e AMP, respectivamente, com excesso de 25% para cada hidroxila do pentaeritritol. Após 12 horas, a reação foi monitorada por CCD, observando-se o aparecimento de três manchas diferentes do AMP e do pentaeritritol, indicando a formação de produtos com substituições diferentes. O meio reacional foi filtrado e o

solvente removido. O resíduo foi ressuspensionado em diclorometano e precipitado em hexano gelado na proporção de 1:9 de diclorometano:hexano. O precipitado foi analisado por RMN ^1H , confirmando a obtenção do produto, com os sinais relativos a diferentes substituições do pentaeritritol, como multipletos em 4,15 – 4,30 ppm, em adição aos sinais do AMP, porém com sinais característicos de DCU, que não foi removido totalmente no processo de purificação (espectro 17, anexo p. VII).

4.2.3 Esterificação do ácido acetilsalicílico - intermediário 18 - Método de Fischer (adaptado de SOLOMONS; FRYHLE, 2001; XUHONG; JIANJIANG; ZHENJIANG, 2003)

Em busca de síntese mais limpa e de custo mais baixo, optou-se pela esterificação do AAS pelo método de Fischer, com o propósito de se obter o intermediário 18 (Figura 35).

O método A1 foi adaptado de Solomons e Fryhle (2001) e Xuhong, Jianjiang e Zhenjiang (2003). Utilizou-se o AAS com excesso de etilenoglicol, usado como solvente e reagente, e 1 mL de H_2SO_4 (18 mmol) como catalisador. Após 4 horas, as placas de CCD, em fase móvel acetato de etila:hexano (9:1), mostraram o aparecimento de mancha com R_f 0,50, de diferente polaridade em relação ao material de partida AAS (R_f 0,40), indicando que houve a formação de um produto diferente da matéria-prima.

O produto impuro da reação apresentou-se como óleo de cor castanha. Realizou-se coluna cromatográfica em gradiente de concentração, utilizando as proporções 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7. 2:8, 1:9 de hexano:acetato de etila. Após o processo de purificação, apenas a fração correspondente ao R_f 0,50 foi isolada e analisada por RMN.

O espectro de RMN de ^1H (espectro 18, anexo p. VIII) do produto mostrou evidências da síntese do intermediário 18. O dupletos em 7,9 (H_5), tripleto em 7,4 (H_4), tripleto em 6,99 (H_3) e dupletos em 6,90 (H_2) correspondem aos hidrogênios do anel aromático. Porém, observaram-se sinais relativos à hidrólise do grupo acetila do AAS, ausência do singletos da metila do acetato. O singletos em 1,96 ppm corresponde, provavelmente, a resíduos de ácido acético, além disso o singletos em 10,67 (H_1) é relativo ao fenol, confirmando a ocorrência da hidrólise da acetila do grupo fenol. Em adição, sinais em 4,5 e 3,9 ppm são relativos aos hidrogênios do etilenoglicol (H_6 e H_5 , respectivamente). Dessa maneira, o éster foi formado, porém ocorreu a hidrólise. Assim, buscaram-se condições reacionais para o aprimoramento da síntese, a fim de evitar a

hidrólise da acetila do grupo fenólico do AAS. Diante do exposto, realizaram-se variações de temperatura e concentração do ácido e do catalisador utilizado, conforme mostra a Tabela I.

Embora a esterificação pelo método de Fischer tenha se mostrado eficiente, não foi possível evitar a hidrólise do grupo acetila da hidroxila fenólica do AAS, como mencionado anteriormente. Essa hidrólise foi monitorada por CCD, dado que o éster do AAS hidrolisado formado é mais polar (R_f 0,50) que o éster do AAS não hidrolisado (R_f 0,45). A conversão do éster do AAS ao éster de ácido salicílico pode ser observada em CCD com uso de cloreto férrico, revelador específico para grupos fenólicos com reação negativa para o éster do ácido acetilsalicílico, portanto.

Figura 35. Mecanismo de esterificação pelo método de Fischer.

4.2.4 Síntese do intermediário 18 - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH, DEPRÉ, ORMEROD, 2008, POLIDORO, 2013)

4.2.4.1 Método B1

Considerando-se que o intermediário 18 foi sintetizado com EDC, com sucesso, por Polidoro (2013), optou-se pelo uso da reação com esse agente condensante para esterificação do AAS, em substituição à esterificação pelo método A.

O intermediário 18 foi obtido a partir da esterificação do AAS com etilenoglicol, de acordo com metodologia utilizada por Horvath, Depré e Ormerod (2008), adaptada por Polidoro (2013), utilizando EDC como agente condensante e DMAP como catalisador da reação para evitar a formação do intermediário *N*-aciluréia. (Figura 36).

Figura 36. Utilização do DMAP para evitar a formação do subproduto *N*-aciluréia.

As proporções molares utilizadas foram 1:12:1 de AAS, etilenoglicol e EDC, respectivamente. Após 24 horas, as placas de CCD mostraram quatro manchas de diferente polaridade em relação ao material de partida, AAS (R_f 0,40), com R_f 0,84, R_f 0,72, R_f 0,59 e R_f 0,44, indicando que houve formação de produtos diferentes. O produto impuro da reação apresentou-se como óleo de coloração castanha.

O espectro de RMN de 1H (espectro 19, anexo p. IX) do produto impuro da reação usando EDC como agente condensante apresentou sinais que evidenciam a obtenção do intermediário 18. Esses sinais podem ser observados no singlete em 2,43 ppm (H_1); entre 3,85 e 4,45 (H_3 e H_4). Entre 6,83 e 8,03 ppm (H_2), há sinais de oito hidrogênios distintos, o que possivelmente é devido à presença do material de partida em mistura. Também, há um singlete com o sinal em 4,45 ppm (H_6 e H_5), indicando a formação do intermediário com duas substituições no etilenoglicol com AAS. Como os resultados evidenciaram a formação do intermediário de interesse, realizou-se a purificação em cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel hexano:acetato de etila, com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%. Após o processo de purificação, apenas a fração correspondente ao produto foi isolada e analisada por RMN, obtendo-se o intermediário 18, óleo amarelo.

Os resultados foram semelhantes aos obtidos por Polidoro (2013), nos quais o éster do AAS apresentou Rf 0,45 e, então, as frações da fração com Rf 0,44 foram reunidas. O espectro de RMN ^1H (espectro 20, anexo p. X) apresentou sinais da síntese do intermediário 18, singlete em 2,36 ppm (H_1), corresponde à metila do AAS, tripletos em 3,90 e 4,41 ppm (H_6 e H_7), relativos aos hidrogênios do etilenoglicol; dubleto em 7,10 ppm (H_2); tripletos em 7,30 ppm (H_4) e em 7,54 (H_3); dubleto em 8,01 (H_5), correspondente aos hidrogênios do anel aromático, em adição aos sinais dos carbonos do etilenoglicol em 61,06 (C_{11}), 66,76 (C_{10}) ppm (espectro 21, anexo p. XI). Dessa forma, esse método com EDC mostrou-se eficiente para obtenção do intermediário 18, consolidando os resultados obtidos por Polidoro (2013). O produto apresentou-se como um óleo amarelo claro translúcido e com rendimento de 28%.

4.2.4.2 Método B2

O intermediário 18 foi obtido usando o EDC como agente condensante, porém com baixo rendimento, então, optou-se por trocar o solvente, mudou-se a acetona por diclorometano, estendeu-se o tempo de reação, monitorando-a com CCD.

As proporções molares utilizadas foram 1:24:1 de AAS, etilenoglicol e EDC, respectivamente. Após 24 horas, as placas de CCD mostraram duas manchas de diferente polaridade em relação ao material de partida, AAS (Rf 0,40), com Rf 0,72, e Rf 0,59, indicando que houve formação de produtos diferentes. A reação continuou a ser monitorada e, após 24 horas de reação, a mancha respectiva ao material de partida, o AAS, praticamente desapareceu. Realizaram-se extrações com água e solução saturada de NaCl, restando apenas duas manchas aparentes na CCD: a primeira com o Rf 0,40, de pouca intensidade e a segunda com Rf 0,59. A fase orgânica foi mantida no freezer a -18 °C, por 24 horas, formando um precipitado que foi removido por filtração e a fase orgânica foi evaporada, resultando em óleo de cor amarela.

Com evidências da formação do intermediário de interesse, realizou-se a purificação em cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel hexano:acetato de etila, com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%. Após o processo de purificação, apenas a fração correspondente ao produto foi isolada e analisada por RMN, obtendo-se o intermediário 18, óleo amarelo, com rendimento de 65%.

O espectro de RMN ^1H (espectro 7) apresentou sinais iguais aos obtidos no método anterior, confirmando a obtenção do intermediário 18. Observa-se um singleto em 2,38 ppm (H_1), correspondente à metila do AAS, tripletos em 3,92 e 4,46 ppm (H_6 e H_7), relativos aos hidrogênios do etilenoglicol, dubleto em 7,12 ppm (H_2), tripletos em 7,32 ppm (H_4) e em 7,57 ppm (H_3), dubleto em 8,04 (H_5), correspondentes aos hidrogênios do anel aromático, em adição os sinais de carbono do AAS (espectro 8) e do etilenoglicol em 61,06 (C_{11}), 66,76(C_{10}) ppm. Dessa forma, o método B2 mostrou-se mais eficiente que o B1 para obtenção do intermediário 18, visto que o rendimento dobrou em relação ao método anterior.

Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do intermediário 18. Obtido pelo método B2.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

2,38 (s, 3H); 3,95 – 3,91 (m, 2H); 4,46 – 4,42 (m, 2H); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H)

Espectro 8. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster do ácido acetilsalicílico – intermediário 18.

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,04 (CDCl_3); 21,00 (C_1); 61,064 (C_{11}); 66,76 (C_{10}); 123,24 (C_7); 123,74 (C_3); 126,56 (C_5); 131,77 (C_6); 134,01 (C_4); 150,61 (C_8); 164,80 (C_9); 169,96 (C_2)

4.2.5 Síntese do intermediário 19 - Método utilizando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) - *esterificação de Steglich* (NEISES, STEGLICH, 1978; adaptado de HORVATH; DEPRÉ; ORMEROD, 2008)

Diante do êxito na obtenção dos intermediários 6 e 18 utilizando-se o EDC como agente condensante, optou-se pelo uso dessa carbodiimida para obtenção do intermediário 19. Como mencionado anteriormente, o subproduto de síntese, o EDU pode ser facilmente removido por extrações com soluções aquosas líquido/líquido (v/v).

As proporções molares utilizadas foram 1:2 de rosuvastatina protegida monossustituída (intermediário 6), intermediário 18 (éster do AAS), respectivamente. Após 24 horas, as placas de CCD mostraram o aparecimento de duas manchas (Rf 0,64 e 0,53) de diferente polaridade em relação aos materiais de partidas, indicando a formação de produtos. A reação foi mantida por mais 24 horas, porém não houve consumo total dos materiais de partida durante esse período, tampouco alterações nas manchas da CCD, indicando o término da reação.

O espectro de RMN ^1H do produto impuro mostrou excesso de sinais, que são relativos aos materiais de partida, e que dificultam a interpretação. Então foi realizada purificação em cromatografia *flash*, para isolar os produtos formados (Rf 0,64 e 0,53), e, assim, concluir se o método utilizado promoveu a formação do intermediário 19.

O produto final (Rf 0,64) foi purificado com sucesso com o cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel hexano:acetato de etila com gradiente de concentração, respectivamente, de 94%:6% até 60%:40%, obtendo-se o intermediário 19, óleo esverdeado, com rendimento de 28% (espectro 30, anexo p. XX). A obtenção do produto é evidenciada pelo múltiplo entre 4,19-4,41 ppm, relativo ao etilenoglicol, além de todos os sinais característicos da rosuvastatina e do AAS. Em adição aos sinais de carbono da rosuvastatina protegida, observaram-se, no espectro de RMN ^{13}C (espectro 31, anexo p. XXI), sinais relativos ao AAS e ao etilenoglicol em 63,31 e 62,79 ppm.

4.3 Síntese do dendrímero II – Método Convergente

Duas abordagens clássicas geralmente são usadas na síntese de dendrímeros, entre elas a síntese convergente se destaca por permitir a obtenção de um composto final

mais puro e com menos falhas. Isto ocorre porque a construção do dendrímero parte da camada externa para o núcleo e a cada etapa onde se acoplam os fragmentos dendríticos com grupos funcionais terminais a monômeros, dando origem ao dendron com a geração desejada, que constituirá o dendrímero final. Deste modo, a fim de se obter um composto final mais puro, optou-se pela abordagem convergente para síntese do dendrímero II (VÖGTLE, RICHARDT, WERNER, 2009).

4.3.1 Síntese Anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21

O anidrido do AAS foi sintetizado utilizando-se o DCC como agente condensante. Utilizou-se DCC em proporção de 2:1 de ácido carboxílico e agente condensante, respectivamente.

A síntese do anidrido do ácido acetilsalicílico foi realizada conforme a metodologia descrita por Pathak e colaboradores (2014). A reação foi mantida sob agitação *overnight* e, após esse período, a reação foi filtrada para remoção do precipitado DCU. O solvente foi removido e o produto apresentou-se como um óleo incolor com rendimento de 99%. A purificação foi adaptada da metodologia proposta por Ihre, Jesús e Fréchet (2001), visto que a filtração não é totalmente eficiente para a completa remoção do DCU. A purificação do anidrido foi realizada por precipitação em diclorometano, adicionando-se lentamente hexano gelado, sob vigorosa agitação para remoção total do DCU, na proporção de 1:9 diclorometano/hexano, respectivamente.

Após 24 horas sob refrigeração, o precipitado branco foi filtrado, resultando em rendimento de 95% e faixa de fusão entre 70,3 – 72,1 °C. A formação do anidrido é uma etapa importante para obtenção do intermediário 22. O espectro de IV (espectro 29, anexo p. IX) apresentou banda de estiramento de anidrido em 1789 cm⁻¹, o espectro de ¹³C apresentou o deslocamento da carbonila do ácido acetilsalicílico para campo mais alto, em 159,36 ppm (espectro 28, anexo p. XVIII), e os sinais de hidrogênio deslocaram para o campo mais baixo, comparativamente ao AAS (espectro 27, anexo p. XVII).

4.3.2 Síntese do intermediário 22 - (adaptado de PATHAK, et al, 2014)

A síntese do intermediário 22, foi adaptada com base na metodologia proposta por Pathak et al. (2014). O intermediário 22 é o intermediário precursor na formação do dendron pelo método convergente e foi sintetizado a partir do anidrido do ácido acetilsalicílico formando o éster com o intermediário 9. As proporções molares foram 1:2: anidrido do AAS e intermediário 9, respectivamente, usando DMAP como catalisador da reação em acetonitrila. A reação foi monitorada por CCD fase móvel hexano:acetato de etila 1:1 até o término da reação, cerca de 48 horas. Na CCD apareceram 4 manchas diferentes (R_f 0,40, 0,45, 0,50 e 0,81) sendo que as duas primeiras são referentes aos materiais de partida, o ácido acetilsalicílico e o intermediário 9, que são mais polares e têm maior afinidade pela fase estacionária, formando uma mancha arrastada. A terceira e quarta manchas são relativas às diferentes substituições que podem ocorrer do intermediário 22.

Os produtos foram purificados, utilizando-se o cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel hexano:acetato de etila, com gradiente de concentração, respectivamente, de 98%:2% até 80%:20%. Após o processo de purificação, as frações referentes à substância de R_f 0,55 foram reunidas e submetidas à RMN ^1H (espectro 34, anexo p. XXVI).

O espectro de RMN ^1H apresentou sinais que confirmam a obtenção do intermediário 22: singletos em 1,32, 2,36 e 5,21 ppm, relativos às metilas do *Bis*MPA, AAS, e o grupo metilênico da benzila. Além dos sinais dos anéis aromáticos, foi possível observar a presença de um multipletto entre 3,74 – 3,83, relativo ao grupo metilênico do *Bis*MPA não substituído e dois dubletos, correspondentes aos hidrogênios metilênicos do *Bis*MPA, que apesar de serem hidrogênios germinais estão em ambientes químicos diferentes, portanto, acoplam entre si. Isto ocorre porque a esterificação da hidroxila ligada a eles expõe o hidrogênio H_6 à maior influência do campo magnético da carbonila, o que é evidenciado pelo aparecimento do dubleto em 4,55 ppm em campo mais baixo e o outro dubleto em 4,44 ppm, relativo ao H_5 em campo mais alto. Em adição, o espectro de RMN ^{13}C aparecem sinais em 48,49 ppm (C3), 20,98 ppm (C2) e 17,60 ppm (C1), respectivos ao grupo metilênico da benzila e às metilas do AAS e *Bis*MPA (espectro 35, anexo p XXV). O produto apresentou-se como óleo esverdeado, com 40% de rendimento.

4.3.3 Síntese do intermediário 23 - esterificação de Steglich (NEISES, STEGLICH, 1978)

O intermediário 23 foi sintetizado através da esterificação da rosuvastatina protegida (6) com o intermediário 22, usando EDC como agente condensante e DMAP como catalisador, formando o dendron do dendrímero pelo método convergente.

As proporções molares usadas foram 1:2:1:0,5 do intermediário 9, 22, EDC e DMAP, respectivamente. Após 48 horas de reação, as placas de CCD fase móvel hexano:acetato de etila 1:1 (v/v) mostraram a formação de 3 manchas Rf 0,55, 0,79 e 0,88, evidenciando a formação de um produto com Rf de 0,79. O Rf 0,55 é referente ao intermediário 22, e o Rf 0,88 correspondem ao intermediário 9, materiais de partida da reação.

Purificaram-se os produtos, utilizando-se o cromatógrafo automático Isolera Prime, fase móvel hexano:acetato de etila, com gradiente de concentração, respectivamente, de 88%:12% até 80%:20%. Após o processo de purificação, reuniram-se as frações referentes à substância de Rf 0,79. O produto final, intermediário 23, foi analisado por RMN ^1H , apresentando sinais referentes ao AAS: singleto em 2,25 ppm e o correspondentes ao anel aromático, como dubleto em 7,56 ppm e multipletos entre 6,99 – 7,04 ppm e 7,52 – 7,55 ppm, sinais referentes ao intermediário 22. Adicionalmente, observaram-se multipletos dos hidrogênios H_9 do anel aromático do grupo benzila, a 7,22 – 7,25 ppm, e o singleto do grupo metilênico da benzila (H_8), em 5,09 ppm, sinal deslocado para campo mais alto. Observaram-se, também, sinais dos hidrogênios H_6 do *Bis*MPA, multipletos entre 4,16 – 4,46 ppm, em adição aos sinais do intermediário 9 (rosuvastatina protegida) (espectro 32, anexo p. XXII). Os sinais no espectro de RMN ^{13}C (espectro 33, anexo p. XXIII) corroboraram os sinais de hidrogênio. O derivado foi obtido como óleo esverdeado, rendimento de 25%.

4.4 Reações de Desproteção de Grupos Funcionais

Os dendrímeros, de maneira geral, possuem uma arquitetura complexa de ser sintetizada e que pode ser construída de várias formas. Dentre as diversas estratégias e abordagens sintéticas é comum o uso de reações regioseletivas, e quando não viável opta-se por reações de proteção para conferir quimiosseletividade, evitando reações cruzadas que podem gerar subprodutos e estruturas polidispersas.

A desproteção de grupos funcionais é uma etapa importante na síntese de dendrímeros, tendo em vista que as condições reacionais e o catalisador precisam ser o mais seletivo possível ao grupo protetor, impedindo deleções na malha dendrímica, levando à ativação dos grupos funcionais protegidos. Estes são importantes para inserção de uma nova camada de monômeros, dendrons, compostos bioativo ou para obter uma superfície dendrímica funcionalizada.

4.4.1 Desproteção do intermediário 13: hidrólise ácida de lactonas

Após sucesso na obtenção do intermediário 13, seguiu-se para próxima etapa de desproteção, etapa em que ocorre a hidrólise da lactona para exposição do ácido carboxílico e hidroxila do ácido L(-)-málico protegido (Figura 37) para posterior acoplamento com o intermediário 20, formando o dendrímero de primeira geração pela abordagem convergente em duplo estágio. Embora lactonas sejam mais suscetíveis à hidrólise que os ésteres alifáticos, as condições para a hidrólise de apenas da lactona devem ser testadas, para que não ocorra hidrólise da ligação éster formada com o núcleo etilenoglicol.

Figura 37. Mecanismo de desproteção do AMP.

Com base nos resultados obtidos por Santos (2016) que obteve com sucesso o malato de 3-hidroxi-flavona, realizou-se reação de hidrólise conforme as condições reacionais estabelecidas.

A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada, com os eluentes acetato de etila:hexano 1:1 (v/v). Após duas horas de reação, foi possível observar o aparecimento de uma mancha mais polar que o material de partida (R_f 0,76) com R_f 0,36, indicando a formação de um produto com maior polaridade. A reação foi monitorada até total consumo do material de partida, que ocorreu após 4 horas de reação. Após extração, o resíduo obtido foi analisado por RMN de ^1H .

O espectro de RMN ^1H (espectro 9) não apresentou sinais do intermediário 13, tampouco do malato (intermediário 15), possivelmente pela hidrólise das lactonas do intermediário 13, e possivelmente das ligações ésteres que o formam. Ainda que ésteres cíclicos sejam mais instáveis que ésteres alifáticos de cadeia aberta, estas ligações também são suscetíveis à hidrólise ácida, portanto, será necessário explorar variações na metodologia para estabelecer uma condição adequada para obtenção do intermediário 5, visto que reações de hidrólise são altamente sensíveis e rápidas, de difícil controle e dependentes do tempo de exposição no meio ácido aquoso.

Espectro 9. RMN de ^1H (300 MHz, δ =ppm) da desproteção do intermediário 13. Malato de etilenoglicol.

4.4.2 Desbenzilação: modelo para a desproteção do intermediário 19

Utilizou-se como modelo para futura desproteção do dendron (intermediário 19) o *Bis*MPA protegido esterificado com a rosuvastatina, o qual foi sintetizado pela mestrandia Bruna Machado Araújo Sanches. A proteção do *Bis*MPA é composta pela formação de ligações éteres formadas a partir do grupo protetor acetal benzaldeído com as hidroxilas do *Bis*MPA.

A desproteção deste éter benzílico foi realizada por hidrogenação catalisada por Pd/C (Figura 38), reação semelhante à que deve ser utilizada para a desproteção do grupo protetor do intermediário 19, um éster benzílico, o qual foi utilizado para proteger a carboxila do *Bis*MPA. Este modelo nos permitiu verificar se as condições para a desproteção deste intermediário poderia modificar a estrutura da rosuvastatina, visto que esta possui uma insaturação em sua cadeia lateral alquílica, que facilmente pode sofrer hidrogenação.

Figura 38. Mecanismo de desproteção por hidrogenação, usando Pd/C como catalisador.

As condições reacionais para a desproteção das ligações éteres do *Bis*MPA acoplado à rosuvastatina não foram seletivas. O Pd/C catalisador da reação promoveu eficientemente a remoção do grupo protetor, evidenciado pela ausência dos sinais do anel aromático, multipeto entre 7,34 e 7,48 ppm e o singlete do CH em 5,49, como

também a hidrogenação da insaturação da cadeia alquílica da rosuvastatina, visto que no espectro de RMN de ^1H (espectro 10), os sinais da dupla ligação, o dubleto em 6,47 ppm e o duplo-dubleto em 5,44 ppm, estão ausentes, fato que descaracteriza a estrutura do fármaco. Com base neste modelo, será necessário usar outro grupo protetor para a carboxila do *BisMPA*, cuja desproteção seja seletiva sem interferir na estrutura do dendron e muito menos na dos fármacos que o compõem.

Espectro 10. Desproteção do Éster do BisMPA com a rosuvastatina, em vermelho ausência dos sinais da instauração da cadeia lateral da rosuvastatina e sinais do anel aromático ligado ao BisMPA.

*Conclusões &
Perspectivas*

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese de dendrímeros é complexa devido as diversas etapas envolvidas, principalmente no que se refere à purificação, etapa crucial que muitas vezes é considerada um gargalo na síntese orgânica de modo geral.

Síntese de proteção de grupos funcionais: a síntese e purificação dos agentes espaçantes o AM e o *Bis*MPA foram bem sucedidas e a proteção das hidroxilas da rosuvastatina foi realizada com sucesso pelo método D.

A abordagem convergente em duplo estágio: primeira estratégia utilizada na síntese do dendrímero proposto divide a síntese em dois blocos, camada interna e camada externa.

Bloco 1: os núcleos foram hiperramificados com AMP que é o derivado protegido do ácido L-(-)málico, agente espaçante utilizado. O intermediário 3 (núcleo etilenoglicol) foi obtido com sucesso, no entanto, com a síntese do intermediário 4 (núcleo monopentaeritritol) não se obteve êxito. Apesar dos sinais que evidenciam sua obtenção, não foi possível remover o subproduto formado durante a reação o DCU.

Bloco 2: o intermediário 7 foi sintetizado e purificado com sucesso pelo método B2 e acoplado à rosuvastatina protegida (9), obtendo-se o intermediário 10 purificado com sucesso, e portanto, faltando apenas duas etapas de desproteção para último passo na obtenção do dendrímero I com o núcleo etilenoglicol. Os passos seguintes são a abertura das lactonas do intermediário 3 e remoção do grupo protetor TBDMS.

A abordagem Convergente: o intermediário 12 foi sintetizado e purificado eficientemente e acoplado à rosuvastatina protegida, obtendo-se o dendron, intermediário 15, faltando apenas uma etapa de desproteção da carboxila do *Bis*MPA para acoplamento ao núcleo. No entanto, será necessário o uso de outro grupo protetor, visto que a desproteção usando Pd/C e H₂, promove a hidrogenação da insaturação da cadeia lateral alquílica da rosuvastatina, descaracterizando a mesma. Devido ao término do prazo não foi possível terminar a síntese dos dendrímeros pelo método convergente e convergente em duplo estágio.

Perspectivas: Seguir com as próximas etapas de desproteção dos intermediários 3 e 10 na abordagem convergente em duplo estágio. Outra alternativa seria o acoplamento direto com a lactona, eliminando a etapa de hidrólise, e buscar novas alternativas para obtenção do intermediário 4. Na abordagem convergente, pretende-se obter o dendron a partir do *Bis*MPA protegido com outro grupo protetor que possa ser removido seletivamente e assim ligá-lo ao núcleo para obter os dendrímeros.

Uma vez obtidos os dendrímeros, pretende-se realizar estudo de estabilidade química e enzimática desses pró-fármacos, com vistas a prever a liberação dos fármacos da malha dendrímica em meios que simulem os compartimentos do organismo, bem como a clivagem dos intermediários por meio de esterases inespecíficas.

Referências

"A persistência é o menor caminho do êxito".

(Charles Chaplin)

6. REFERÊNCIAS

- ABBASI, E.; AVAL, S. F.; AKBARZADEH, A.; MILANI, M.; NASRABADI, H. T.; JOO, S. W.; HANIFEHPOUR, Y.; NEJATI-KOSHKI, K.; PASHAEI-ASL, R. Dendrimers: synthesis, applications, and properties. **Nanoscale Research Letters**, v. 9, p. 247-255, 2014.
- AVEZEDO, S.; VICTOR, E. G.; OLIVEIRA, D. C. de. Diabetes *mellitus* e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, p. 520–526, 2010.
- AZAMBUJA, M. I. R.; FOPPA, M.; MARANHÃO, M. F. DE C.; ACHUTTI, A. C. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, p. 163–171, 2008.
- BARBALHO, S. M.; BECHARA, M. D.; QUESADA, K.; GABALDI, M. R.; GOULART, R. A.; TOFANO, R. J.; GASPARINI, R. G. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, p. 319-327, 2015.
- BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química Nova**, v. 25, p. 1172–1180, 2002.
- BAYER. História da Aspirina®. Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/pt/sobre-aspirina/historia/>> Acessado em: 30 de junho de 2017.
- BHATTACHARYA, P.; GEITNER, N. K.; SARUPRIA, S.; KE, P. C. Exploiting the physicochemical properties of dendritic polymers for environmental and biological applications. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, p. 4477–90, 2013.
- BOVET, P. & PACCAUD, F. Cardiovascular disease and the changing face of global public health: a focus on low and middle income countries. **Public Health Reviews**, v. 33, p. 397-415, 2017.
- BOAS, U.; HEEGAARD, P. M. H. Dendrimers in drug research. **Chemical Society Reviews**, v. 33, p. 43–63, 2004.

- BRANDÃO, A. A.; MAGALHÃES, M. E. C.; FREITAS, E. V.; POZZAN, R.; BRANDÃO, A. P. Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância?. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v. 44, p. 37-44, 2004.
- CARAMORI, P. R.; CASCO, J. R.; ZAGO, A. J.; ADELMAN, A. G. Inibição do receptor plaquetário glicoproteína (GP) IIb/IIIa em síndromes isquêmicas agudas e intervenções coronárias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, p. 725-734, 1998.
- CARLMARK, A.; MALMSTRÖM, E.; MALKOCH, M. Dendritic architectures based on *bis*-MPA: functional polymeric scaffolds for application-driven research. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 5858-5879, 2013.
- CAMPOS, W. DE; STABELINI NETO, A.; BOZZA, R.; ULBRICH, A. Z.; BERTIN, R. L.; MASCARENHAS, L. P. G.; SILVA, S. G.; SASAKI, J. E. Atividade física, consumo de lipídios e fatores de risco para aterosclerose em adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, p. 601-607, 2010.
- CHAUDHARY, S. K. e HERNANDEZ, O. 4-Dimethylaminopyridine: an efficient and selective catalyst for the silylation of alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 20, p. 99 - 102. 1979.
- CHUNG, M.; TÁVORA, A.; SILVA, D. A.; CASTRO, L. F.; GÜIDO, R. V. C.; NASSUTE, J. C.; FERREIRA, E. I. Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 155-179, 2005.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. Oxford University Press 9 ed; p. 340; 2001.
- CHOI-SLEDESKI, Y. M.; WERMUTH, C. G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: WERMUTH, C. G.; ALDOUS, D.; RABOISSIM, P.; ROGNAN, D. (Eds.). **The practice of medicinal chemistry**. San Diego: Elsevier, 4 ed., 2015. p. 657-692.
- COREY, E. J.; VENKATESWARLU, A. Protection of hydroxyl groups as *tert*-butyldimethylsilyl derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, p. 6190-6191, 1972.
- DRUGBANK. Estrutura tridimensional do abciximab. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00054>> Acessado em: 30 de junho de 2017.

- ENDO, A. A historical perspective on the discovery of statins. **Proceedings of the Japan Academy**, Series B, v. 86, p. 484-493, 2010.
- FALCÃO, F. J. D. A., CARVALHO, L., CHAN, M., ALVES, C. M. R., CARVALHO, A. C., & CAIXETA, A. Receptores plaquetários P2Y12: importância na intervenção coronariana percutânea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 101, p. 277-282, 2013.
- FERREIRA, E.I.; GIAROLLA, J. Pró-fármaco dendrimérico, Processo para sua preparação e composições contendo os mesmos. Protocolo de nº. 018070068714 junto à delegacia do INPI. 2008.
- FREITAS, L. F. F. **Avaliação do consumo de estatinas em Portugal entre 2000 e 2009**. Porto-Portugal., 2011. 94p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- FURBERG, C. D.; PITT, B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. **Trials**, v. 2, p. 205-207, 2001.
- GIAROLLA, J. **Pró-fármacos dendriméricos de hidroximetilnitrofurural potencialmente antichagásicos**. Estudo de condições sintéticas para a primeira geração. 2007. Dissertação de Mestrado apresentado a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- GODOY, M. F. DE; LUCENA, J. M.; MIQUELIN, A. R.; PAIVA, F. F.; OLIVEIRA, D. L. Q.; AUGUSTIN JUNIOR, J. L.; CHIARAVALLLOTI NETO, F. Mortalidade por doenças cardiovasculares e níveis socioeconômicos na população de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 88, p. 200–206, 2007.
- GOTTLIEB, M. G. V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**. v. 15, p. 203–207, 2005.
- GRASSI, E. A.; ARAÚJO, M. C. Antiagregantes plaquetários: ampliando conhecimento. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 13, n. 1, p. 131-143, 2012.
- GREEN, D. L. C.; KIDDLE, J. J.; THOMPSON, C. M. Sterechemistry of remote dianion addition to imines. Application to the synthesis of 1S(8aS)-1-hidroxyindolizidine. **Tetrahedron**, v. 51, p 3865-2864, 1995.
- GUERRA, R. L. F. Relação entre perfil lipídico e hematológico com índices de adiposidade corporal em adolescentes obesos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 35, p. 153–4, 2013.

- HENNEKENS, C. H.; SACKS, M. F. M.; TOKIN, A. M.; JUKEMA, W.; BYINGTON, R. P.; PITT, B.; BERRY, S. M.; FORD, N. F.; WALKER, A. J.; NATARAJAN, K.; SHENG-LIN, C.; FIEDOREK, F. T.; BELDER, R. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, p. 40–44, 2004.
- WASHINGTON UNIVERSITY (USA). HOLTZMAN, M.; ROMERO, A.; ALEVY, Y.; PATEL, A.; BRETT, T.; PATEL, D. Anti-mucus drugs and uses therefor. US20150183777 A1. 16 jan. 2015; 2 jul. 2015, Disponível em: <<https://www.google.com/patents/US20150183777>>. Acesso em 29 de março de 2017.
- IHRE, H.; JESÚS, O. L. P.; FRÉCHET, J. M. J. Fast and convenient divergent synthesis of aliphatic ester dendrimers by anhydride coupling. **Journal of American Chemical Society**, v. 123, p. 5908-5917, 2001.
- JOULLIÉ, M. M.; LASSEN, K. M. Evolution of amide bond formation. **ARKIVOC**, v. 3, p. 189-250, 2010.
- KAPUR, N. K., & MUSUNURU, K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. **Vascular health and risk management**, v. 4, p. 341-353, 2008.
- LASLETT, L. J.; ALAGONA, P.; CLARK, B. A; et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, p. 1–49, 2012.
- LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, p. 1456–1468, 2007.
- LIU, M.; FRÉCHET, M. J. Designing dendrimers for ocular drug delivery. **Pharmaceutical Science and Technology Today**. v. 2, p. 393–401, 1999.
- MAJI, D., SHAIKH, S., SOLANKI, D., GAURAV, K. Safety of statins. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 17, p. 636-646, 2013).
- MANICA, A.; SARMENTO-LEITE, R.; MANFROI, C.; RODRIGUES, L. H.; GOTTSCHALL, C.; MARCHINI, J. F.; CROCE, K. Prevalência de alta reatividade plaquetária em pacientes tratados com aspirina encaminhados para angiografia coronária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, p. 29–36, 2013.

- MANSUR, P. A. & FAVARATO, D. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 20-25, 2016.
- MARTIN, R. D. S.; MARTINS, A. S.; MARTIN, L. C.; FRANCO, R. J. D. S.; GODOY, I. D. Influência do nível socioeconômico sobre os fatores de risco cardiovascular. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 102, p. 34-37, 2014.
- MARTINS, I. S.; FÁTIMA, M. DE; MARUCCI, N.; CERVATO, A. M.; OKANI, E. T.; MAZZILLI, R. N.; CASAJUS, M. I. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região Sudeste do Brasil : II – Dislipidemias. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, p.75–84, 1996.
- MERLIN, A. C.; GIROLDO, M.; ISOLANI, A. P.; BIAZON, A. C. B. Marcadores de aterosclerose em adolescentes: comparação dos valores de APO B, LDLcolesterol e não-HDL-colesterol. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 17, p. 189-193, 2015.
- NANJWADE, B. K.; BECHRA, H. M.; DERKAR, G. K.; MANVI, F. V.; NANJWADE, V. K. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, p. 185–96, 2009.
- NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 17, n. 7, p. 522-524, 1978.
- NUNES, N. M. **Desenvolvimento e validação da metodologia analítica do teor de atorvastatina cálcica em insumo farmacêutico ativo e em comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência**. Dissertação de Mestrado - Rio de Janeiro, 2010. 93p. INCQS/FIOCRUZ.
- OLIVEIRA, G. M. M. Antiagregantes plaquetários. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v. 15, p. 21–27, 2001.
- PATHAK, R. K.; MARRACHE, S.; CHOI, J. H.; BERDING, T. B.; DHAR, S. The prodrug platin-A: simultaneous release of cisplatin and aspirin. *Angewandte Chemie International Edition*. v 53, p. 1963 –1967, 2014.
- PARISE FILHO, R.; POLLI, M. C.; FILHO, S. B.; GARCIA, M.; FERREIRA, E. I. Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, p. 393–420, 2010.

- PELLANDA, L. C.; ECHENIQUE, L.; BARCELLOS, L. M. A.; MACARRI, J.; BORGES, F. K.; ZEN, B. L. Doença cardíaca isquêmica: a prevenção inicia durante a infância. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 91–96, 2002.
- PEREIRA, J. C.; BARRETO, S. M.; AZEREDO, M. DE. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 25, p. 491–498, 2009.
- PIUVEZAM, G.; MEDEIROS, W. R.; COSTA, A. V.; EMERENCIANO, F. F.; SANTOS, R. C.; SEABRA, D. S. Mortalidade em idosos por doenças cardiovasculares: análise comparativa de dois quinquênios. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, p. 371–380, 2015.
- POLIDORO, A. **Estudo da síntese de pró-fármacos dendriméricos potencialmente cardiovasculares contendo rosuvastatina e ácido acetilsalicílico**. Dissertação de Mestrado, São Paulo, 2013. 238p. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- RAUTIO, J.; KUMPULAINEN, H.; HEIMBACH, T.; et al. Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 7, p. 255–70, 2008.
- RIBEIRO, B. G. DE A.; MARTINS, J. T.; CESCATTO, M. C.; MONTEZELI, J. H.; GOMES, T. Z. Perfil epidemiológico de pacientes com distúrbios cardiovasculares atendidos no pronto socorro de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde**, v. 2, p. 32–41, 2013.
- RIZZON, L. A.; SGANZERLA, V. M. A. Ácidos tartárico e málico no mosto de uva em Bento Gonçalves-RS. **Ciência Rural**, v. 37, n. 3, p. 911–914, 2007.
- ROMALDINI, C. C.; ISSLER, H.; CARDOSO, A. L.; DIAMENT, J.; FORTI, N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 80, p. 135–140, 2004.
- ROTH, G. A., JOHNSON, C., ABAJOBIR, A., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABYU, G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. **Journal of the American College of Cardiology**, v.70, p. 1–25, 2017.
- SALIH, O. S.; Study the sustain release effect of different polymers used in the formulation of aspirin-rosuvastatin. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, v.7, p. 166–172, 2015.

- SANTIAGO, M. A. M. C. **Estatinas** – efeitos tóxicos e novas aplicações, 2011. 86p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.
- SANTOS, M. G.; PEGORARO, M.; SANDRINI, F.; MACUCO, E. C. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, p. 301–308, 2008.
- SANTOS, S.S. **Antichagásicos e leishmanicidas potenciais: estudo das condições de síntese de pró-fármacos dendriméricos de 3-hidroxiflavona**. 2016. 243p. Tese – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2016.
- SANTOS, S.S.; FERREIRA, E.I.; GIAROLLA, J. Dendrimer prodrugs. **Molecules**, v. 21, p. 686-708, 2016.
- SANTOS, W. B.; MESQUITA, E. T.; VIEIRA, R. M. R.; OLEJ, B.; COUTINHO, M.; AVEZUM, A. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, p. 452–456, 2003.
- SBC. V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DA ATEROSCLEROSE V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013.
- LORGA FILHO, A. M.; AZMUS, A. D.; SOEIRO, A. M.; QUADROS, A. S.; AVEZUM JUNIOR, A.; MARQUES, A. C.; FERREIRA, A.; et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1-95. 2013.
- SCHACHTER, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 19, p. 117-125, 2005.
- SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; CHOR, D.; MENEZES, P. R. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Saúde no Brasil**, v. 4, p. 61–74, 2011.
- SILVA, A. T. D. A.; CHUNG, M. C.; CASTRO, L. F.; GÜIDO, R. V. C.; FERREIRA, E. I. Advances in prodrug design. **Mini-reviews in Medicinal Chemistry**, v. 5, p. 893–914, 2005.

- SILVA, M. V. F.; DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. D. G. Antiagregantes Plaquetários na Prevenção Primária e Secundária de Eventos Aterotrombóticos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, p. 78–84, 2013.
- SILVÉRIO, N. M.; FANTINI, S. D.; CARVALHO, M. S.; FARIA, L. F.; OLIVEIRA, R. C. C.; BARBOZA, M. A.; FRANÇA-BOTELHO, A. C. Obesidade, sobrepeso e outros fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Revista Saúde Física & Mental-UNIABEU**, v.2, p. 1-10, 2013.
- SIQUEIRA, A. F. A.; ABDALLA, D. S. P.; FERREIRA, S. R. G. LDL: Da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 334-343, 2006.
- SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Química Orgânica**, volume 2. 7 ed, Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2001. p. 100-104.
- SOCESP. Epidemiologia das doenças cardiovasculares. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 16, p. 1–71, 2006.
- STABELINI NETO, A.; BOZZA, R.; ULBRICH, A. Z.; VASCONCELOS, Í. Q. A. de; MASCARENHAS, L. P. G.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. da.; CAMPOS, W. de. Fatores de risco para aterosclerose associados à aptidão cardiorrespiratória e ao IMC em adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**, v. 53, p. 1-7, 2008.
- SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 445–62, 2009.
- SVENSON, S.; TOMALIA, D. A. Dendrimers in biomedical applications—reflections on the field. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 64, p. 102–115, 2012.
- TEIXEIRA, M. B.; CARNEIRO, M.; PARISE-FILHO, R. P. Perfil comparativo do custo do tratamento entre pró-fármacos e os seus fármacos precursores. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, p. 223–228, 2013.
- VÖGTLE, F.; RICHARDT, G.; WERNER, N. Synthetic methods for dendritic molecules. Dendrimer chemistry: concepts, syntheses, properties, applications, Weinheim: Wiley-VCH. 25, 2009. 348p.
- WERMUTH, C.G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: JOLLE, G., WOOLDRIGE, K.R.M.(Eds.) **Drug design: fact or fantasy?** London: Academic Press, 1984. p. 47-72.

- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva: WHO, 2011. 164p.
- WUTS, P. G.; GREENE, T. W. **Greene's protective groups in organic synthesis**. New Jersey: John Wiley & Sons. 2006.1110p.
- XUHONG, Q.; JIANJIANG, Z.; ZHENJIANG, Z. Diazosulfide compound and application in plant cell thereof. CN1450057 (A), 2003. Disponível em: <http://www.google.com/patents/CN1450057A?cl=en>. Acesso em: 15/01/2016 às 17h.

*A*nexo I

Espectros

7. ANEXO I

Espectro 11. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) intermediário 13 (esterificação entre etilenoglicol e o ácido málico protegido).

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,21 (CDCl_3); 1,50(s, 6H, H_1) 1,55 (s, 6H, H_2); 2,82 (ddd, 4H, H_4 , $J=3,9$ Hz, $J=18$ Hz, $J=6,6$ Hz, $J=18\text{Hz}$); 4,28 (s, 4H, H_5); 4,65 (dd, 2H, H_3 , $J=3,9$ Hz, $J=6,6$ Hz)

Espectro 12. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) síntese intermediário 13 - (esterificação entre etilenoglicol e o ácido málico protegido).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,45(CDCl_3) 171,99 (C4); 169,26 (C7); 111,20 (C5); 70,52 (C3); 62,50 (C8); 36,08 (C6); 26,75 (C2); 25,80 (C1)

Espectro 13. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do anidrido do ácido málico protegido – intermediário 10.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,26 (CDCl_3); 1,55 (s, 6H, H_1); 1,61 (s, 6H, H_2); 2,92 (dd, 2H, H_4 , $J = 16$ Hz, $J = 4$ Hz); 3,05 (dd, 2H, H_4 , $J = 16$ Hz, $J = 4$ Hz); 4,68 (dd, 2H, H_3 , $J = 8$ Hz, $J = 4$ Hz).

Espectro 14. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do anidrido do ácido málico protegido – intermediário 10

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,00 (CDCl_3); 25,99 (C_7); 26,85 (C_6); 37,31 (C_2); 70,11 (C_3); 111,87 (C_5); 164,25 (C_1); 171,58 (C_4).

Espectro 15. IV do anidrido do ácido málico protegido – intermediário 10

IV (v, ATR, cm^{-1})

1786 (v C=O anidrido); 1720 (v C=O lactona); 1377 (δ CH_3 angular assimétrica);
1178 (δ C-O-C axial de acetal).

Espectro 16. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) esterificação do AMP com pentaeritritol, usando anidrido do AMP – intermediário 14.

Espectro 17. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) esterificação do AMP com pentaeritritol usando DCC – intermediário 14.

Espectro 18. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto da reação de esterificação pelo método de Fischer do AAS com etilenoglicol (produto hidrolisado) – intermediário 18

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,28 (CDCl_3); 4,01 (s, 2H, H_6); 4,61 – 4,45 (m, 2H, H_7); 6,91 (t, 1H, H_2 , $J = 7,6$ Hz); 7,01 (d, 1H, H_4 , $J = 8,4$ Hz); 7,49 (t, 1H, H_3 , $J = 8,4$ Hz); 7,90 (d, 1H, H_4 , $J = 7,9$ Hz); 10,67 (s, 1H, H_1)

Espectro 19. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto da reação de esterificação do AAS com etilenoglicol utilizando EDC como agente condensante – produto impuro – intermediário 18.

Espectro 20. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto da reação de esterificação do AAS com etilenoglicol utilizando EDC como agente condensante – intermediário 18.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,26 (CDCl_3); 2,36 (s, 3H, H_1); 3,90 (t, 2H, H_6 , $J=4,2$ Hz); 4,41 (t, 2H, H_7 , $J=4,3$ Hz); 7,10 (d, 1H, H_2 , $J=8,1$ Hz); 7,30 (t, 1H, H_4 , $J=7,7$ Hz); 7,54 (t, 1H, H_3 , $J=7,2$ Hz); 8,01 (d, 1H, H_5 , $J=7,8$ Hz)

Espectro 21. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do éster do ácido acetilsalicílico – intermediário 18 - Método B2.

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,04 (CDCl_3); 21,00 (C_1); 61,064 (C_{11}); 66,76 (C_{10}); 123,24 (C_7); 123,74 (C_3); 126,56 (C_5); 131,77 (C_6); 134,01 (C_4); 150,61 (C_8); 164,80 (C_9); 169,96 (C_2)

Espectro 22. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto monossustituído da reação de proteção da rosuvastatina utilizando TBDMS. Método A – intermediário 6.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,26 (CDCl_3); 0,0 (s, 6H, H_{14}); 0,87 (s, 9H, H_{13}); 1,26 (d, 6H, H_{10} , $J=6$ Hz); 1,62 – 1,71 (m, 2H, H_7); 2,71 (dd, 2H, H_8 , $J=4,8$ Hz); 3,25–3,39 (sept, 1H, H_9 , $J=6$ Hz); 3,51 (s, 3H, H_{11}); 3,57 (s, 3H, H_{12}); 4,30 – 4,35 (m, 1H, H_5); 5,19 – 5,25 (m, 1H, H_6); 5,44 (dd, 1H, H_4 , $J=6$, $J=15$ Hz); 6,69 (d, 1H, H_3 , $J=15$ Hz); 7,07 (t, 2H, H_2 , $J=6,9$ Hz); 7,59–7,64 (m, 2H, H_1).

1

Espectro 23. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto da reação de proteção da rosuvastatina utilizando TBDMS. – intermediário 6 - Método A

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,00, (CDCl_3); 174,90 (C22); 164,88 (C7); 163,94 (C8); 161,57 (C5); 157,31 (C3); 139,95 (C16); 134,73 (C4); 131,91 (C2); 131,80 (C2); 122,91 (C17); 121,22 (C6); 115,32 (C1); 115,03 (C1); 71,96 (C18); 65,90 (C20); 43,75 (C19); 42,45 (C12); 33,08 (C21); 32,10 (C11); 25,69 (C13); 21,66 (C10); 17,99 (C21); -4,50 (C14); -4,90 (C14)

Espectro 24. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto da reação de proteção da rosuvastatina utilizando TBDMS. Método B – intermediário 6.

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,26 (CDCl_3); 0,07 (s, 6H, H_{14}); 0,89 (s, 9H, H_{13}); 1,26 (d, 6H, H_{10} , $J=6,3$ Hz); 1,48 – 1,71 (m, 2H, H_7), 2,48 (d, 2H, H_8 , $J=5,9$ Hz); 3,28 – 3,39 (sept, 1H, H_9 , $J=6,7$ Hz); 3,49 (s, 3H, H_{11}); 3,54 (s, 3H, H_{12}); 4,40 (q, 1H, H_5 , $J=3,6$ Hz); 5,19 - 5,23 (m, 1H, H_6); 5,44 (dd, 1H, H_4 , $J=6, 15$ Hz); 6,47 (d, 1H, H_3 , $J=16,1$ Hz); 7,03 (t, 2H, H_2 , $J=8,6$ Hz); 7,53 - 7,63 (m, 2H, H_1);

Espectro 25. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto da reação de proteção da rosiguvastatina utilizando TBDMS. Método B – intermediário 6

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,00, (CDCl_3); 174,90 (C22); 164,88 (C7); 163,94 (C8); 161,57 (C5); 157,31 (C3); 139,95 (C16); 134,73 (C4); 131,91 (C2); 131,80 (C2); 122,91 (C17); 121,22 (C6); 115,32 (C1); 115,03 (C1); 71,96 (C18); 65,90 (C20); 43,75 (C19); 42,45 (C12); 33,08 (C21); 32,10 (C11); 25,69 (C13); 21,66 (C10); 17,99 (C21); -4,50 (C14); -4,90 (C14)

Espectro 27. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

2,33 (s, 6H); 7,22 (d, J = 8,1 Hz, H_2 , 2H); 7,41 (t, J = 7,6 Hz, $\text{H}_{4,1}$, 2H); 7,70 (t, J = 7,8 Hz, H_3 , 2H); 8,11 (d, J = 7,8 Hz, H_5 , 2H)

Espectro 28. RMN ^{13}C (CDCl_3) anidrido do ácido acetilsalicílico– intermediário 21

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,45 (CDCl_3) δ 169,46 (C2); 159,36 (C9); 151,84 (C3); 135,56 (C5); 132,26 (C7); 126,31 (C6); 124,44 (C4); 121,73 (C8); 20,88 (C1).

Espectro 29. IV do anidrido do ácido acetilsalicílico – intermediário 21

IV (ν , KBr, cm^{-1})

2927 e 2852 (ν CH_3 deformação axial); 1788 (ν $\text{C}=\text{O}$ anidrido); 1759 (ν $\text{C}=\text{O}$ acetila); 1305 e 1120 (δ $\text{C}-\text{O}$ de éster aromático); 1199 (δ $\text{C}-\text{O}$ deformação axial fenol); 1178 (δ $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ axial de acetal); 748 (δ $\text{C}=\text{CH}=\text{C}$ deformação angular de 4H adjacentes)

Espectro 30. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto da reação de esterificação da rosuvastatina com éster do AAS (intermediário 19).

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,18 (CDCl_3); -0,00 (s, 6H, H_{21}); 0,80 (s, 9H, H_{22}); 1,19 (d, J = 6.6 Hz, 6H H_{17}); 1,77 – 1,43 (m, 2H, H_{11}), 2,26 (s, 3H, H_1) 2,52 (s, 2H, H_9); 3.26 (sept, J = 6,4 Hz, 1H, H_{18}) 3,43 (s, 3H, H_{19}); 3,49 (s, 3H, H_{20}); 4,48 – 4,12 (m, 4 H, H_7 e H_6); 5,12 – 5,15 (m, 1H, H_8); 5,41 (dd, J = 16,1; 5,8 Hz, 1H, H_{13}); 6,61 (d, 1H, J = 16,1 Hz, H_{14}); 7,01 (t, 2H, J = 8,2 Hz, H_{16}); 7,26 – 7,21 (m, 1H, H_4) 7,58 – 7,45 (m, 3H, H_3 e H_{15}) 7,95 (d, 1H, J = 7,4 Hz, H_5)

Espectro 31. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto da reação de esterificação da rosuvastatina com éster do AAS (intermediário 19).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,43 (CDCl_3) δ 175,01 (C_1); 169,53 (C_2); 165,00(C_3); 164,14 (C_4); 163,67 (C_5); 161,68 (C_6); 157,68 (C_7); 150,71 (C_8); 134.80 (C_9); 134,32 (C_{10}); 134,27 (C_{11}); 134,07(C_{12}); 132,15 (C_{13}); 132,04 (C_{13}); 131,85 (C_{14}); 126,04(C_{15}); 125,47(C_{16}); 123,86 (C_{17}); 120,60 (C_{18}); 115,26 (C_{19}); 114,97 (C_{19}); 75,37 (C_{20}); 63,31 (C_{21}); 62,79 (C_{22}); 62,07 (C_{23}); 42,43 (C_{24}); 39,34 (C_{25}); 36,43 (C_{26}); 33,07 (C_{27}); 32,23 (C_{28}); 29,67 (C_{29}); 25,65 (C_{30}); 21,62 (C_{31}); 21,59 (C_{31}); 20,77(C_{32}); 17,95; -4,85(C_{33}); -4,92 (C_{33}).

Espectro 32. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) reação de dendronização do intermediário 9 com o intermediário 15 – (dendron protegido - intermediário 23).

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,18 (CDCl_3); -0.01 (d, J = 3,8 Hz, 6H. H_{22}); 0,80 (s, 9H, H_{23}); 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H H_{18}); 1,47 (s, 2H, H_{12}); 1,89 (s, 1H) 2,24 (d, J = 7,5 Hz, 3H, H_1) 2,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H_9); 3,26 (sept, J = 6,4 Hz, 1H, H_{19}) 3,43 (s, 3H, H_{19}); 3,49 (s, 3H, H_{20}); 4,52 – 4,11 (m, 4H, H_6); 5,09 (s, 2H, H_8); 5,40 (dd, J = 16; 5,7 Hz, 1H, H_{13}); 6,61 (d, 1H, J = 16 Hz, H_{14}); 7,01 (t, 2H, J = 8,2 Hz, H_{17}); 7,25 – 7,22 (m, 1H, H_9 e H_4) 7,58 – 7,43 (m, 3H, H_3 e H_{16}) 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H_5)

Espectro 33. RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) reação de dendronização do intermediário 9 com o intermediário 15 – (dendron protegido - intermediário 23).

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77,4513C RMN (75 MHz, CDCl_3) 175,01 (C_1); 172,50 (C_2); 170,47 (C_3); 169,51 (C_4); 163,67 (C_5); 163,52 (C_6); 161,68 (C_7); 157,60 (C_8); 151,02 (C_9); 135,52 (C_{10}); 134,82 (C_{11}); 134,32 (C_{12}); 134,04 (C_{12}); 134,01 (C_{13}); 132,16 (C_{14}); 132,05 (C_{14}); 131,42 (C_{15}); 128,55 (C_{16}); 128,32 (C_{16}); 128,16 (C_{17}); 126,01 (C_{18}); 125,47 (C_{19}); 123,88 (C_{20}); 122,58 (C_{21}); 120,61 (C_{22}); 115,26 (C_{23}); 114,97 (C_{23}); 75,38 (C_{24}); 66,94 (C_{25}); 66,17 (C_{26}); 66,06 (C_{26}); 65,70 (C_{27}); 65,48 (C_{27}); 63,32 (C_{28}); 46,49 (C_{29}); 42,43 (C_{30}); 39,34 (C_{31}); 36,43 (C_{32}); 33,07 (C_{33}); 32,23 (C_{34}); 25,66 (C_{35}); 21,63 (C_{36}); 21,59 (C_{37}); 20,95 (C_{38}); 20,59 (C_{38}); -4,85 (C_{39}); -4,92 (C_{39}).

Espectro 34. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do intermediário 22

RMN ^1H (CDCl_3), 300 MHz, δ = ppm

7,28 (CDCl_3) 1,32 (s, 3H, H_1); 2,36 (s, 3H, H_2); 3,87 – 3,72 (m, 2H, H_3 e H_4); 4,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H_5); 4,57 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H_6); 5,21 (s, 2H, H_7); 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_8); 7,41 – 7,20 (m, 6H, H_9 e H_{12}); 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H_{10}); 7,84 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H_{11});

Espectro 35. RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário 22

RMN ^{13}C (CDCl_3), 75 MHz, δ = ppm

77.46 (75 MHz, CDCl_3) δ 174,16 (C19); 169,69 (C18); 164,23 (C17); 150,93 (C16); 135,58 (C15); 134,09 (C14); 131,46 (C13); 128,60 (C12); 128,31 (C11); 128,03 (C10); 126,02(C9); 123,85 (C8); 122,69 (C7); 66,81 (C6); 66,33 (C5); 64,99 (C4); 48,49 (C3); 20,98 (C2); 17,60 (C1).

*A*nexo II

**Instruções para os membros da
banca julgadora de mestrado**

**Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de
Mestrado/Doutorado**

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 23 de maio de 2014.

Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior
Presidente da CPG/FCF/USP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9138 - 8499791/1 - Rodrigo Vieira Gonzaga

Email: rodrigo.gonzaga@usp.br
Data de Nascimento: 30/12/1986
Cédula de Identidade: RG - 40.583.187-0 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Bacharel em Farmácia e Bioquímica - Universidade Nove de Julho - São Paulo - Brasil - 2013

Curso: Mestrado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Insumos Farmacêuticos
Data de Matrícula: 04/02/2015
Início da Contagem de Prazo: 04/02/2015
Data Limite para o Depósito: 04/08/2017
Orientador: Prof(a). Dr(a). Elizabeth Igne Ferreira - 04/02/2015 até o presente. Email: hajudan@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 04/02/2015
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 10/03/2016
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 04/02/2015

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor a partir de 20/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 17/07/2017

Impresso em: 22/07/2017 18:02:52

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5704-6/3	Análise Espectrométrica de Fármacos	09/03/2015	22/06/2015	150	10	90	A	N	Concluída
FBF5777-3/4	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I	12/03/2015	24/06/2015	45	3	100	A	N	Concluída
FBF5724-7/2	Latenciação	04/08/2015	12/10/2015	90	6	100	A	N	Concluída
ENC5883-4/2	Prática Pedagógica no Ensino Superior (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	04/03/2016	20/05/2016	90	6	80	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	0	25	25
Estágios:			
Total:	0	25	25

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 17/07/2017

Impresso em: 22/07/2017 18:02:52

*A*nexo IV

Currículo Lattes

Rodrigo Vieira Gonzaga

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4847341007334257>

Última atualização do currículo em 22/07/2017

Resumo informado pelo autor

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Nove de Julho (2012). Atualmente, é pós-graduando no programa de fármacos e medicamentos área de concentração insumos farmacêuticos pela Universidade de São Paulo (USP) com ênfase nos seguintes temas: Planejamento de Fármacos, Latênciação, Modificações Moleculares, Síntese Orgânica. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Farmacognosia, atuando principalmente nos seguintes temas: avaliação farmacognóstica e fitoquímica, atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antiúlcera e toxicologia de plantas medicinais.

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome	Rodrigo Vieira Gonzaga
Nome em citações bibliográficas	GONZAGA, R. V.; GONZAGA, RODRIGO VIEIRA
Sexo	Masculino
Cor ou Raça	Parda
Filiação	Sebastião Vieira Gonzaga e Dalva Gonçalves Gonzaga
Nascimento	30/12/1986 - Guarulhos/SP - Brasil
Carteira de Identidade	405831870 SSP - SP - 19/06/2009
CPF	356.204.548-43
Endereço residencial	Rua Alto dos Rodrigues, 208 Santa Terezinha - Guarulhos 07160-350, SP - Brasil Telefone: 011 24676214 Celular 011 62252761
Endereço eletrônico	E-mail para contato : gonzaga.rodrigo.v@gmail.com E-mail alternativo rodrigogodo1@gmail.com

Formação acadêmica/titulação

- 2015** Mestrado em Fármacos e Medicamentos.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Pró-fármacos dendrímeros potencialmente cardiovasculares derivados de rosuvastatina e ácido acetilsalicílico: síntese dos respectivos dendrons
Orientador: Elizabeth Igne Ferreira
Palavras-chave: Dendrímeros, pró-fármacos, Cardiovascular
Áreas do conhecimento : Farmácia
- 2009 - 2012** Graduação em Farmácia e Bioquímica.
Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, Brasil
Título: TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DA ERVA BOA MÃE (*Cissampelos gongylodes* (Baker) Planch.), EM CAMUNDONGOS.
Orientador: Nilsa Sumie Yamashita Wadt
- 1994 - 2004** Ensino Médio (2o grau) .
Escola Estadual Vereador José Storopoli, SP, Brasil, Ano de obtenção: 2004
Áreas do conhecimento :

Formação complementar

- 2012 - 2012** Curso de curta duração em SISCOZ - SISTEMA DE CONTROLE DE ZOONOSSES - AEDES. (Carga horária: 3h).
Empresa de Tecnologia da Informação e Comunicação do Município de São Paulo, PRODAM, Brasil
- 2009 - 2011** Extensão universitária em Formação Específica em Práticas Laboratoriais. (Carga horária: 300h).
Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em Entomologia Forense. (Carga horária: 8h).
Universidade de Guarulhos, UNG, Guarulhos, Brasil

Atuação profissional

1. Universidade de São Paulo - USP

Vínculo institucional

- 2013 - 2013** Vínculo: Prática Profissionalizante, Enquadramento funcional: Aluno, Carga horária: 20, Regime: Parcial

2. Hiperfarmac - HFM

Vínculo institucional

2012 - 2012 Vínculo: Estagiário , Enquadramento funcional: Aluno , Carga horária: 20, Regime: Parcial
Outras informações:
Estágio em Manipulação de Medicamentos.

3. Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Vínculo institucional

2011 - 2012 Vínculo: Aluno , Enquadramento funcional: Estagiário , Carga horária: 10, Regime: Parcial
Outras informações:
Iniciação Científica

4. Droga Alfa - DA

Vínculo institucional

2011 - 2011 Vínculo: Estagiário , Enquadramento funcional: Aluno , Carga horária: 20, Regime: Parcial
Outras informações:
Estágio em drogaria, dispensação de medicamentos e atenção farmacêutica.

5. Prefeitura Municipal de São Paulo - PMSF

Vínculo institucional

2007 - 2015 Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Agente de Saúde Nivel I , Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva

Projetos**Projetos de pesquisa**

2013 - 2013 ANTICHAGÁSICOS POTENCIAIS: SÍNTESE DE DERIVADOS BIOISOTÉRICOS 5-NITRO--HETEROCÍCLICOS INIBIDORES DE BIOSÍNTESE DE ESTERÓIS

Descrição: O objetivo deste projeto é a síntese de bioisómeros clássicos do NFOH, tais compostos deverão conter as estruturas de Triazóis ou Imidazóis e cadeia lateral com variações de derivados contendo oxigênio, enxofre e nitrogênio (semicarbazona). Desta forma, os protótipos são bloqueadores potenciais da via de síntese de ergosterol, além de possíveis inibidores da cruzaina, conforme já descrito em trabalhos teóricos de modelagem molecular, além de possuírem ação na formação de peróxido de hidrogênio, dificilmente neutralizado pelo parasita.
Situação: Desativado Natureza: Projetos de pesquisa
Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga; MARCIO HENRIQUE ZAIM (Responsável)

2011 - 2012 TOXICIDADE AGUDA DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DA ERVA BOA MÃE (Cissus gongylodes (Baker) Planch.), EM CAMUNDONGOS.

Descrição: Triagem Fitoquímica e Ensaios Toxicológicos
Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
Integrantes: Rodrigo Vieira Gonzaga; Nilza Sumie Yamashita Wadt (Responsável)

Áreas de atuação

1. Farmacognosia
2. Síntese Orgânica
3. Farmácia

Idiomas

Inglês: Compreende Razoavelmente , Fala Pouco , Escreve Razoavelmente , Lê Bem

Produção

Produção bibliográfica

Artigos aceitos para publicação

1. SANTOS, SORAYA SILVA; GONZAGA, RODRIGO VIEIRA; SILVA, JOÃO VITOR; SAVINO, DEBORA FELICIANO; PRIETO, DIEGO CAMPOS; SHIKAY, JENNIFER MIDORI; SILVA, RENAN SOUSA; PAULO, LUCAS HENRIQUE DE ALMEIDA; FERREIRA, ELIZABETH IGNE; VARGAS, JEANINE GIAROLLA
Peptide dendrimers: drug/gene delivery and other approaches. CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. , 2017.
Referências adicionais : Inglês.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. GONZAGA, R. V.; SANTOS, S. S.; VARGAS, J. G.; FERREIRA, E. I.
Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: core Pentaerythritol
In: 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly, 2017, São Paulo.
Medicinal Chemistry. , 2017.
Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Meio digital
2. GONZAGA, R. V.; FERREIRA, E. I.
Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: convergent synthesis
In: 8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry - BrazMedChem, 2016, Búzios - RJ.
Synthesis of Bioactive Products. , 2016. v.SBC010. p.1 - 19
Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [http://brazmedchem2016.com.br/images/sbc_session.pdf]
3. GONZAGA, R. V.; FERREIRA, E. I.
Synthesis of dendrimer prodrug of acetylsalicylic acid and rosuvastatin for cardiovascular diseases In: 5th International Symposium on Biomedical Applications of Dendrimers, 2016, Copenhagen.
5th International Symposium on Biomedical Applications of Dendrimers. , 2016.
Palavras-chave: dendrimer, prodrug, cardiovascular diseases
Áreas do conhecimento : Química Farmacêutica Medicinal
Referências adicionais : Dinamarca/Inglês. Meio de divulgação: Impresso

4. GONZAGA, R. V.; FERREIRA, E. I.
Synthesis of dendrimer prodrug of acetylsalicylic acid and rosuvastatin for cardiovascular diseases In: XXI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2016, São Paulo.
XXI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2016.
Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Meio digital
5. WADT, N. S. Y.; GONZAGA, R. V.; OLIVEIRA, E. H.; FERNANDES, V. M.; SILVA, V. T. R. W.; REBELLO, B. M. F.; OKAMOTO, M. K. H.; BACH, E. E.
Toxicidade aguda do extrato hidroetanólico da erva Boa mãe (*Cissus gongylodes*(Baker) Planch) em camundongos In: IX Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, 2013, Goiânia.
Toxicidade aguda do extrato hidroetanólico da erva Boa Mãe (*Cissus gongylodes* (Baker) Planch) em camundongos. Goiânia: UFG, 2013. v.1. p.C38 -
Palavras-chave: Toxicidade aguda, Extrato hidroetanólico, *Cissus gongylodes*, camundongos
Áreas do conhecimento : Farmacognosia, Toxicologia e Plantas Tóxicas
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso
6. SILVA, J. L. S.; TEIXEIRA, R. S.; GONZAGA, R. V.; MIOTTA, G. Q. A. O.; OKAMOTO, M. K. H.; WADT, N. S. Y.
Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato hidroetanólico de *Eugenia uniflora* L. In: IX Encontro de Iniciação Científica, 2012, São Paulo.
A internacionalização da pesquisa acadêmica. São Paulo: Gráfica UNINOVE, 2012. v.I. p.65 - 65
Palavras-chave: Anti-inflamatório, Extrato hidroetanólico, *Eugenia uniflora* L., Pitanga
Áreas do conhecimento : Farmacognosia
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Vários. Home page: http://www.uninove.br/PDFs/Publicacoes/Anais_IX_2012.pdf

Apresentação de trabalho e palestra

1. SILVA, J. L. S.; TEIXEIRA, R. S.; GONZAGA, R. V.; MIOTTA, G. Q. A. O.; OKAMOTO, M. K. H.; WADT, N. S. Y.
Avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato hidroetanólico de *Eugenia uniflora* L, 2012. (Outra Apresentação de Trabalho)
Palavras-chave: Anti-inflamatório, Extrato hidroetanólico, *Eugenia uniflora* L., Pitanga
Áreas do conhecimento : Farmacognosia
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Vários. Home page: http://www.uninove.br/PDFs/Publicacoes/Anais_IX_2012.pdf. Local: Universidade Nove de Julho; Cidade: São Paulo; Evento: A internacionalização da pesquisa acadêmica: IX Encontro de Iniciação Científica da Uninove; Inst.promotora/financiadora: UNINOVE

Eventos

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) 46th World Chemistry Congress, 40a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, and IUPAC 49th General Assembly, 2017. (Congresso)
Cardiovascular dendrimer prodrug derivative of acetylsalicylic acid and rosuvastatin: core Pentaerythritol.
2. II Workshop de Jovens Pesquisadores em Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, 2017. (Simpósio)
3. XI Seminário Internacional de Direito Sanitário - Regulação de Medicamentos no Mundo Globalizado, 2014. (Seminário)
4. III Simpósio de Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos para Doenças Negligenciadas - FCF/USPs, 2013. (Outra)
5. O Uso da Nanotecnologia para Detecção de Doenças - FCF/USP, 2013. (Seminário)
6. II Conferência Internacional de Epidemiologia, 2012. (Simpósio)
7. 1º Ciclo de palestras em Ciências Farmacêuticas - Atuação do Farmacêutico no Programa, 2011. (Seminário)
8. 1º Ciclo de palestras em Ciências Farmacêuticas - Toxicologia Forense, 2011. (Seminário)
9. Simpósio de Vigilância em Saúde da Cidade de São Paulo, 2011. (Simpósio)
10. V Congresso da Sociedade Paulista de Parasitologia, 2010. (Congresso)

Organização de evento

1. SOUZA, A.; FERNANDES, T. B.; SILVA, JOÃO VITOR; GONZAGA, R. V.; HUBNER, A.
III Escola de Verão: Pesquisa e Inovação em Fármacos e Medicamentos, 2017. (Outro, Organização de evento)
Palavras-chave: Pesquisa, Inovação
Áreas do conhecimento : Farmácia
Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
2. GONZAGA, R. V.; HUBNER, A.; WROBLEWSKA, K. B.; CUNHA, M.; BARBOSA, E. J.; SOUZA, A.
II Escola de Inverno: Pesquisa e Inovação em Fármacos e Medicamentos - EPIFAR, 2016. (Outro, Organização de evento)
Palavras-chave: Pesquisa, Inovação
Áreas do conhecimento : Farmácia
Referências adicionais : Brasil/Português.
3. PRIMI, M. C.; BRITO, C. L.; SANTOS, S. S.; GONZAGA, R. V.; PERNICHELLE, F. G.; FONSECA, G. D. M. M.; PEREIRA, G. J. V.; SHIKAY, J. M.; TAVARES, M. T.; CUNHA, M. R.; SILVA, N. A. T. F.; SERAFIM, R. A. M.; YANG, R.; FERNANDES, T. B.
IV Symposium on Drug Design and Development for Neglected Diseases, 2015. (Congresso, Organização de evento)
Palavras-chave: Drug Design, Neglected Diseases
Áreas do conhecimento : Química Farmacêutica Medicinal
Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Vários
4. PRIMI, M. C.; BRITO, C. L.; SANTOS, S. S.; GONZAGA, R. V.; PERNICHELLE, F. G.; FONSECA, G. D. M. M.; PEREIRA, G. J. V.; SHIKAY, J. M.; TAVARES, M. T.; CUNHA, M. R.; SILVA, N. A. T. F.; SERAFIM, R. A. M.; YANG, R.; FERNANDES, T. B.
XIII National Meeting of Medicinal Chemistry Professors, 2015. (Congresso, Organização de evento)
Palavras-chave: Medicinal Chemistry Professors, education
Áreas do conhecimento : Química Farmacêutica Medicinal
Setores de atividade : Educação
Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Vários
5. GOMES, R. M. F.; SILVA, S. B.; VIEIRA, A. M. L.; FREITAS, S. A. M.; GONZAGA, R. V.; PARISI, S. G.
I Seminário Acumulação Compulsiva: Desconstruindo Preconceitos e Construindo Políticas Públicas de Saúde, 2014. (Outro, Organização de evento)
Palavras-chave: Acumulação compulsiva, Saúde Mental
Áreas do conhecimento : Psiquiatria, Serviço Social da Saúde, Vigilância Ambiental e Sanitária

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital
O objetivo deste é embasar a formulação de uma política pública com a construção/fortalecimento da rede de atenção, visando ao acolhimento e à inclusão social da pessoa com transtorno de acumulação e sujeita a multivulnerabilidades (ambiental, habitacional, física, mental).

Totais de produção**Produção bibliográfica**

Artigos aceitos para publicação	1
Trabalhos publicados em anais de eventos	6
Apresentações de trabalhos (Outra)	1

Eventos

Participações em eventos (congresso)	2
Participações em eventos (seminário)	4
Participações em eventos (simpósio)	3
Participações em eventos (outra)	1
Organização de evento (congresso)	2
Organização de evento (outro)	3

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 22/07/2017 às 17:31:13.

Anexo V

artigo

Peptide dendrimers: drug/gene delivery and other approaches

S.S. Santos, R.V. Gonzaga, J.V. Silva, D.F. Savino, D. Prieto, J.M. Shikay, R.S. Silva, L.H.A. Paulo, E.I. Ferreira, and J. Giarolla

Abstract: Dendrimers are versatile hyperbranched molecules, which have deserved attention especially for their potential in many applications, including biological. Peptide dendrimers comprise interesting classes of dendrimers, and their use has been emphasized as a drug/bioactive compound delivery system, mostly in the antineoplastic area. The bioactive molecules can be covalently linked or entrapped inside the peptide derivative. Self-assembled nanocarriers are a recent trend in the design of potential delivery systems, and pH-sensitive carriers, one of their methods, have been designed to control their systems. In addition, the use of targeting peptides or other specific groups that direct the drug/bioactive compounds to specific organs is an important trend in the search for better drug delivery systems. Recent examples have been given in the literature, showing that gene delivery as another important peptide dendrimer application. It is worth emphasizing that some peptide dendrimers show activity per se, without bioactive compounds. Immune compounds and vaccines are presented herein, as well as uses of other peptide dendrimers are briefly discussed in this review, which encompasses around 10 years of work.

Key words: dendrimer, peptide dendrimer, drug delivery, gene delivery.

Résumé : Les dendrimères, des molécules hyperramifiées et polyvalentes, ont attiré l'attention surtout en raison de leur potentiel dans de nombreuses applications, notamment en biologie. Les dendrimères peptidiques constituent une classe intéressante de dendrimères et sont utilisés surtout dans des systèmes de libération de médicaments ou de substances bioactives, principalement dans le domaine des antinéoplasiques. Les molécules bioactives peuvent être liées de manière covalente au dérivé peptidique ou piégées à l'intérieur. Les nanotransporteurs autoassemblés constituent une tendance récente dans la conception de systèmes de libération et de transporteurs sensibles au pH, dont l'une des approches consiste à diriger ces éventuels systèmes. En particulier, l'emploi de peptides de ciblage ou d'autres groupements permettant de diriger le médicament ou la substance bioactive vers des organes précis constitue une forte tendance dans la recherche de meilleurs systèmes de libération des médicaments. Des exemples récents dans la littérature montrent que le transfert de gène constitue une autre application importante des dendrimères peptidiques. Il importe de souligner que certains de ces dendrimères possèdent une activité intrinsèque en l'absence de substance bioactive. Dans le présent article de synthèse, qui couvre environ 10 ans de recherche, nous abordons brièvement le sujet des composés immunoactifs et des vaccins, ainsi que les applications d'autres dendrimères peptidiques. [Traduit par la Rédaction]

Mots-clés : dendrimer, dendrimer peptidique, libération de médicaments, transfert de gène.

Introduction

Peptide dendrimers are hyperbranched macromolecules built by covalent bonds, in which dendrons, core or surface functional groups, are composed of peptides. Their molecular weight ranges from 2 kDa for small structures to 100 kDa for large protein-like structures, arranged in 2 to 32 generations. Two features contribute to the complexity of peptide dendrimers: generation number and surface terminal groups. These molecules provide a great chemical diversity and different applications, especially in biotechnological sciences. Some of them include drug and gene delivery, biomedical diagnosis, vaccines for multiple diseases, protein mimetics, and enzyme catalysts.^{1–5} The diversity of applications are mainly due to better stability of the structures and to their similarity to biomacromolecules.⁶

Generally, peptide dendrimers are classified according to the bond between the peptide and the dendron as covalent and non-covalent structures and can be synthesized by convergent (most common) and divergent methods. Their synthesis is usually car-

ried out through solid phase,⁷ by means of adequate resins, employing specific protecting groups.

Interesting reviews have been published reporting general synthetic methods employed to obtain peptide and glycopeptide dendrimers, such as solid-phase synthesis to chemoselective and orthogonal binding.^{1,2,8,9} Niederhäfner and co-workers also reported interesting and relevant papers related to peptide and glycopeptide dendrimers.^{10–13}

The combination of dendrimers and bioactive peptides properties through the latter may provide synergic action due to: (i) polyvalence, which can raise biological effects of the conjugated-peptides; (ii) interaction with many receptors at the same time; (iii) protein-like characteristics, mimicking biological structures, for instance artificial proteins. Moreover, they allow endowing biocompatibility and biodegradability to the final structure.⁹

There are mainly 3 kinds of peptide dendrimers:

The first has its branches of peptide or decorated with unnatural amino acids or organic groups, and its core and surface groups

Received 19 April 2017. Accepted 15 June 2017.

S.S. Santos, R.V. Gonzaga, J.V. Silva, D.F. Savino, D. Prieto, J.M. Shikay, R.S. Silva, L.H.A. Paulo, E.I. Ferreira, and J. Giarolla. Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Avenida Professor Lineu Prestes, 580, 05508-000, Cidade Universitária, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: J. Giarolla (email: jeanineg@usp.br).

This paper is part of a Special Issue entitled "Recent development in dendrimers syntheses and applications".

Copyright remains with the author(s) or their institution(s). Permission for reuse (free in most cases) can be obtained from RightsLink.