

Síntese e Avaliação farmacológica de Novos Agentes Inibidores de Acetilcolinesterase Planejados por Hibridação Molecular

Cláudio Viegas Junior¹*(PQ), Patrícia Carolina Nicastro¹ (IC), Márcia Paranho Veloso¹(PQ), Vanderlan da Silva Bolzani² (PQ), Rodrigo Saar da Costa³(IC) e Newton G. Castro³ (PQ)

*e-mail: viegas@unifal-mg.edu.br

¹LFQM- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas-MG, ²NuBBE- Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química - UNESP, Araraquara-SP, ³Laboratório de Eletrofisiologia, Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ

Palavras Chave: inibidores de AChE, Doença de Alzheimer, química medicinal, hibridação molecular

Introdução

Os derivados semi-sintéticos **1** e **2** (Fig. 1), foram recentemente descobertos por nosso grupo de pesquisa como protótipos de candidatos a fármacos inibidores de acetilcolinesterase (IACHEs), um neurotransmissor chave no tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer (DA). Estes novos derivados representam um novo padrão estrutural de agentes anticolinesterásicos potentes, seletivos e pouco tóxicos¹⁻³ e estão em fase pré-clínica de avaliação. Baseado nestes resultados, novos agentes anticolinesterásicos foram planejados por hibridação molecular de **1** e do donepezil (**3**), um fármaco utilizado no tratamento da DA.

Resultados e Discussão

A 3-hidroxi-piperidina (**4**) foi seletivamente O-acetilada por reação com Ac₂O/4-DMAP em hexano ou hexano/CH₂Cl₂ (rend. 85-90%), seguida de aminação reductiva entre benzaldeídos convenientemente funcionalizados na presença de NaBH₃CN/MeOH, pH ~5-6 (rend. 60-85%), para gerar a série **5** de novos compostos híbridos (Fig. 2). Estes novos híbridos, estruturalmente mais simples, preservam alguns dos grupos farmacofóricos identificados nos protótipos originais e poderão levar à identificação de novos agentes ativos, além de fornecer informações valiosas a cerca da relação estrutura-atividade. Até o momento, doze dos compostos-alvo já foram preparados e estão sendo avaliados farmacologicamente quanto à capacidade inibitória sobre a AChE.

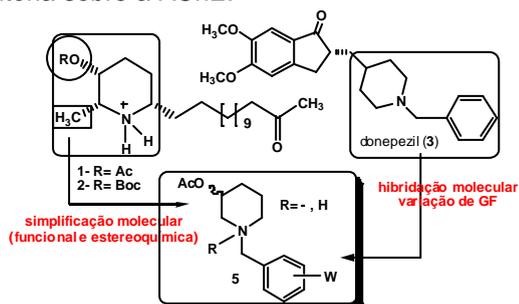
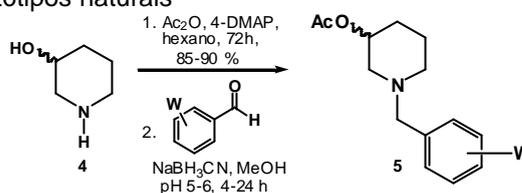


Figura 1. Planejamento de novos IACHEs a partir de protótipos naturais



Substância	W	rendimento
5a	H	73,6%
5b	4-OH	28,7%
5c	4-OCH ₃	40,5%
5d	4-NO ₂	63,0%
5e	4-CF ₃	5,0%
5f	4-F	41,0%
5g	4-Br	54,7%
5h	4-Cl	44,7%
5i	4-N(CH ₃) ₂	79,8%
5j	3,4- di-OH	37,6%
5k	3-OH, 4-OCH ₃	55,6%
5l	3-OH	52,0%
5m	3,4-O-CH ₂ O-	
5n	4-NH ₂	
5o	4-NHCH ₃	

Figura 2. Síntese da série de compostos híbridos 5a-5o

Conclusões

Os resultados obtidos até o momento indicaram um método simples, versátil e eficiente para a obtenção da série os compostos-alvo **5**. Numa avaliação farmacológica preliminar, as substâncias **5a**, **5d** e **5i** demonstraram baixa potência inibitória da AChE, não excedendo a 20%. Brevemente, a conclusão da síntese e da avaliação farmacológica da série **5** deverá indicar novos protótipos promissores, que serão então utilizados em estudos de mecanismo de ação, toxicidade e *docking* molecular para a otimização da atividade anticolinesterásica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG, ao Ministério da Saúde, ao BIOTA-FAPESP e ao CNPq, pelo auxílio financeiro e pelas bolsas concedidas.

¹ Viegas Jr., C. et al., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67(5), 908-910.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² Viegas Jr., C. et al., *Biorg. & Med. Chem.* **2005**, 13, 4184-4190.

³ Viegas Jr., C. et al. Br. Pat. 010247 (2003); Int. Pat. PCT_WO 2006/039763 A1.