

Planejamento e síntese de novos candidatos a fármacos antiinflamatórios e anticolinesterásicos análogos ao donepezil

Flávia Pereira Dias^{1,*} (IC), Márcia Paranho Veloso¹ (PQ) e Cláudio Viegas Junior¹ (PQ).

*e-mail: fpereiradias@yahoo.com.br

¹LFQM- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG

Palavras Chave: doença de Alzheimer, anticolinesterásicos, antiinflamatórios, donepezil, química medicinal

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é considerada a maior causa de demência dentre pessoas acima de 65 anos, atingindo 50-60% da população de idosos e acarretando em sérios prejuízos sócio-econômicos. A fisiologia da DA está relacionada à redução dos níveis de acetilcolina no processo sináptico e na diminuição da neurotransmissão colinérgica cortical. A maioria das novas entidades químicas capazes de interferir no avanço da DA atua inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE)¹. O donepezil (**1**, Fig. 1) é um dos poucos fármacos disponíveis ao tratamento da DA, e tem sido utilizado como protótipo na gênese de novos agentes terapêuticos para DA. Este trabalho objetiva a síntese e a avaliação farmacológica de uma família de novos análogos (**2**) do donepezil (**1**), planejados como candidatos a protótipos de fármacos simbióticos, podendo atuar simultaneamente como antiinflamatórios e inibidores de AChE.

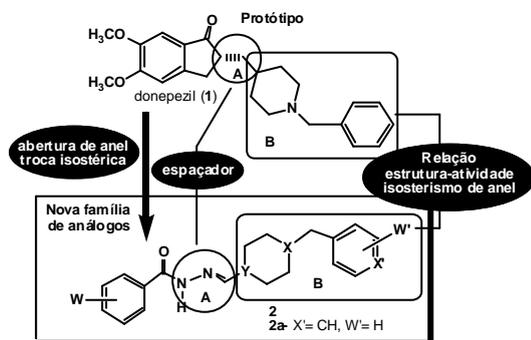


Figura 1. Planejamento de novos análogos (**2**) do donepezil (**1**)

Resultados e Discussão

A abordagem sintética para a obtenção da família de moléculas-alvo **2** foi estudada e otimizada a partir da síntese do análogo benzílico **2a** (X'= CH, W'= H, Fig. 1). O ácido carboxílico **3**, foi utilizado como material de partida e convertido no éster metílico **4**, por reação com MeOH/H₂SO₄ cat.², com rendimento de 95%. A hidrazida **5** foi obtida a partir do éster **4**, por reação com hidrazina/EtOH³ em 65% de rendimento. O derivado benzílico **7** foi obtido a partir do álcool **6**⁴ com rendimento de 95%. Para a conclusão da síntese de **2a** seria necessária apenas a etapa de acoplamento de **8** com a hidrazida **5**. Entretanto, a oxidação do álcool **7** com PCC/CH₂Cl₂ não resultou no aldeído **8** desejado em rendimentos satisfatórios. Diante disso, foi realizado um estudo

sistemático utilizando agentes oxidantes comumente descritos na literatura como PCC⁵, PDC, MnO₂, K₂Cr₂O₇ em diversas condições experimentais. A reação de **7** com PCC em DMSO, a t.a. por 27h mostrou-se a melhor condição experimental, fornecendo o aldeído **8** com 89% de rendimento. A etapa final de acoplamento entre **8** e a hidrazida **5** foi conduzida em EtOH absoluto, com HCl concentrado catalítico, por 98h, a t.a., levando ao composto desejado **2a**, com rendimento de 55%.

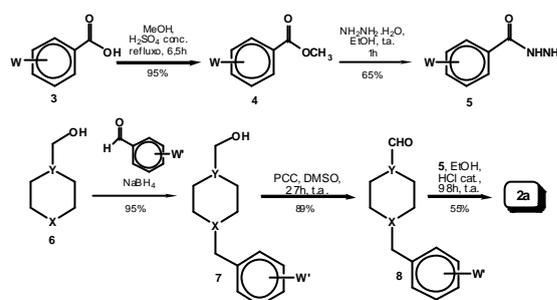


Figura 2. Abordagem sintética do composto **2a**

Conclusões

A partir do ácido carboxílico **3** e do álcool **6** foi sintetizado o composto-alvo **2a**, numa abordagem sintética convergente, envolvendo 5 etapas e 36% de rendimento total. A etapa de oxidação do álcool **7** foi otimizada via reação com PCC em DMSO, condição que eliminou as perdas observadas por adsorção do produto da reação às espécies de cromo reduzido gerados no meio reacional. A partir destes resultados, a série **2** está sendo ampliada, variando-se os substituintes e a natureza da subunidade benzílica B (Fig. 1).

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG e ao Ministério da Saúde pelo auxílio financeiro (PPSUS proc. 3336/06) e pela bolsa concedida a FPD.

¹ NIH Publication N.04-5570, 2003 Progress Report on Alzheimer's disease. Research advances at NIH. USA department of Health and Human Services, 2004. Rufani, M.; Filocamo, L.; Lappa, S.; Maggi, A.; *Drugs in the future* .1997, 22(4), 397. Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 2921.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

²Solladié, G.; Ziani-Chérif, C.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 218-285.

³Duarte, C. D., et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2421-2433.

⁴Touchette, K.M., *J. Chem. Ed.*, **2006**, 83, 929-930.

⁵Corey, E.J., Suggs, J.W., *Tet. Lett.* **1979**, 5, 399-402.