

Híbridos moleculares oxipiridínicos candidatos a inibidores de acetilcolinesterase.

Caroline Lima de Oliveira^{1*} (IC), Amanda Danuello¹ (PG), Marcos Pivatto¹ (PG), Marília Valli¹ (IC), Nelilma Romeiro³ (PG), Cláudio Viegas Júnior² (PQ), Carlos A. M. Fraga³ (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani¹ (PQ).

* lollima@hotmail.com

¹Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970, Araraquara-SP, Brasil.

²Laboratório de Química Medicinal e Fitoquímica – LQMF, UNIFAL-MG

³Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – LASSBio, FF-UFRJ

Palavras Chave: inibidores de acetilcolinesterase, Doença de Alzheimer, hibridação molecular

Introdução

O mal de Alzheimer (DA), considerada a doença do século, é uma doença neurodegenerativa progressiva manifestada pela diminuição da memória, dificuldade de raciocínio e alterações de comportamento.¹ O tratamento da DA é sintomático e, mesmo com muito investimento das indústrias farmacêuticas na busca de protótipos novos, são pouquíssimos os medicamentos disponíveis no mercado para este fim. Dentre estes, os inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) são os alvos de maior interesse.² Dando continuidade a pesquisa do NuBBE por novos protótipos inibidores de AChE, a hibridação molecular (HM) de tacrina (**1**) com (-)-3-O-acetil-espectalina (**2**) foi utilizada como ferramenta para o planejamento sintético de novos derivados. Nesta fase inicial, partindo-se da estrutura **3**, por viabilidade sintética planejou-se o esqueleto molecular **4** e o isômero oxigenado **5** (Figura 1).

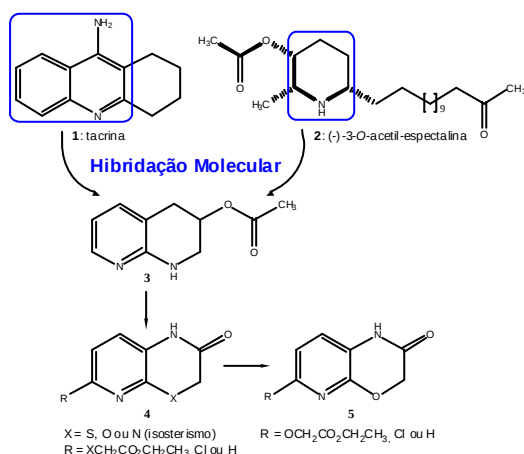


Figura 1. Hibridação entre **1** e **2**.

Resultados e Discussão

O derivado oxipiridínico **7** foi obtido da reação de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina (**6**) com glicolato de etila e

hidreto de sódio em THF à temperatura ambiente.³ A reação de redução de **7** com ferro metálico e cloreto de amônio em etanol/água sob refluxo⁴ e posterior ciclização *in situ* levou ao híbrido **8** (Figura 2).

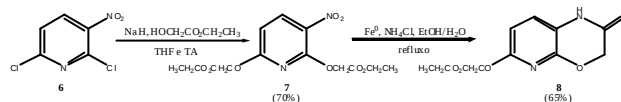


Figura 2. Metodologia sintética.

Os compostos sintetizados foram identificados pelos métodos espectroscópicos e avaliados quanto a potencial anticolinesterásico pelo método de Ellman demonstrando qualitativamente a atividade inibitória do composto **7**. Estudos de *docking* molecular utilizando o programa FlexE e as estruturas cristalinas da AChE complexada com tacrina (1ACJ), donepezil (1EVE) e (-)-huperzina A (1VOT), mostraram que tanto o híbrido **8**, quanto o intermediário **7** interagem no sítio ativo da enzima.

Conclusões

A obtenção do composto **8** planejado por HM e a confirmação da atividade inibitória de AChE demonstra a utilidade e versatilidade da técnica como ferramenta no planejamento racional de novos agentes bioativos, tornando-se interessante futuras avaliações biológicas *in vitro* e *in vivo* destas substâncias.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, CNPq e FAPESP pelos auxílios financeiros e bolsas concedidas.

¹ www.alzheimermed.com.br

² Bierer, L. M. et al. *J. Neurochem.* **1995**, 64, 749.

³ Carvalho, A. S. et al. *J. Heter. Chem.* **1996**, 33, 309.

⁴ Li, C. S. et al. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 489.