

Síntese de Novos Inibidores de Acetilcolinesterase planejados por Hibridação Molecular

Heleneide Cristina Campos^{1*} (PG), Douglas Anthony Freire Spuri¹ (IC), Márcia Paranho Veloso¹(PQ) e Cláudio Viegas Junior¹(PQ)

*e-mail: hcampos@oi.com.br

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

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

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma neuropatologia grave e sem cura, que representa a maior causa de demências em indivíduos acima dos 60 anos. O crescente avanço em campos como química, biologia, genética e medicina vem refletindo diretamente no aumento da expectativa média de vida, principalmente, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil. Doenças neurodegenerativas associadas à longevidade como DA e doença de Parkinson representam um importante desafio sócio-econômico-científico a ser transposto, uma vez têm alto impacto social, levando indivíduos à perda gradativa de suas habilidades motoras básicas, de memória e capacidade cognitiva, tornando-os incapazes e dependentes de cuidados por longo tempo^{1,2}. A busca por novas entidades químicas capazes de inibir a acetilcolinesterase (AChE), enzima chave na fisiopatologia da DA, levou-nos ao planejamento de uma série de carbamatos (3), com estrutura molecular inovadora, desenhados por hibridação molecular entre as estruturas da rivastigmina (1) e do donepezil (2, Figura 1), 2 dos 5 fármacos disponíveis para o tratamento da DA.

Resultados e Discussão

A síntese convergente dos compostos-alvo da série 3, foi planejada a partir do ácido 3-hidroxi-benzóico (4) e de uma série de aldeídos aromáticos funcionalizados (7). O ácido 4 comercial, foi utilizado como material de partida para a preparação do éster metílico (5), por reação com MeOH catalisada por H₂SO₄ concentrado. O éster 5 foi, então, convertido da hidrazida-chave 6, por reação com hidrato de hidrazina. Paralelamente, um aldeído aromático (7) foi submetido à reação de aminação redutiva com 4-hidroximetil-piperidina, em EtOH/NaBH₃CN para fornecer o álcool intermediário 9, que foi sucessivamente oxidado ao aldeído piperidínico-chave 10 por reação com PCC/DMSO. Esta abordagem sintética foi utilizada para a obtenção do composto-modelo 11, por adição da hidrazida 6 ao aldeído 10. As etapas finais deste projeto envolverão a conversão de 11 e de outros análogos funcionalizados na subunidade N-metilenoaromática na série de carbamatos (3) e a

posterior avaliação farmacológica *in vitro* e *in vivo*. Os dados farmacológicos deverão levar à dados importantes da relação estrutura-atividade nesta nova série de compostos híbridos, podendo levar à identificação de compostos inovadores capazes de inibir - AChE

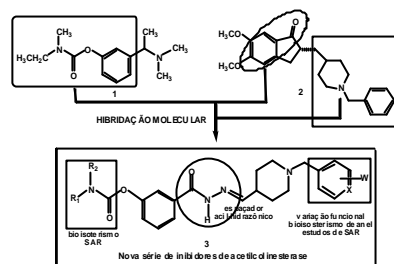


Figura 1. Planejamento da novos carbamatos híbridos inibidores de AChE (3) a partir da rivastigmina (1) e do donepezil (2).

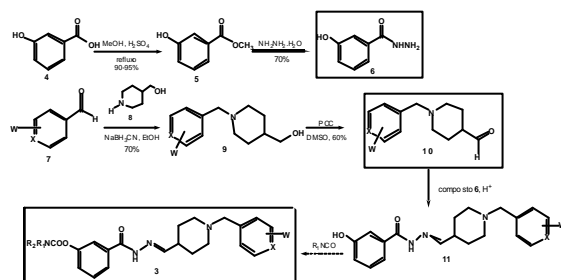


Figura 2. Rota sintética para a série de compostos-alvo (3)

Conclusões

A rota sintética para a preparação de um dos compostos-alvo da série 3 foi otimizada, exigindo estudos com diversos agentes e condições oxidantes para a obtenção do aldeído 10 e da reação de aminação redutiva, onde os melhores resultados foram obtidos utilizando-se argila K-10 como suporte e forno de microondas. Estão em andamento a síntese de outras moléculas híbridas que compõe a série 3 e uma vez obtidas e caracterizadas serão avaliadas farmacologicamente.

Agradecimentos

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

¹ Viegas Jr., C.; Bolzani, V. da S.; et al., Química Nova, 2004, 27(4), 655-660.

² Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Mini
Rev. Med. Chem. 2005, 5(10), 915-926.