

Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Candidatos a Inibidores de Acetilcolinesterase Planejados por Hibridação Molecular

Patrícia Carolina Nicastro¹ (IC), Poliana Calve Fossaluzza¹ (IC), Rodrigo Saar da Costa (IC)³, Cláudio Viegas Junior^{1*} (PQ), Márcia Paranho Veloso¹ (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani² (PQ) 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, URFJ, Rio de Janeiro-RJ.

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

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) tem como uma de suas causas a redução dos níveis de acetilcolina (ACh) no processo sináptico. Neste contexto, os derivados semi-sintéticos **1** e **2** (Fig. 1) são protótipos a fármacos para o tratamento da DA, inibindo a acetilcolinesterase (AChE) e, no momento, encontram-se em fase pré-clínica de avaliação apresentando elevada potencia, seletividade e baixa toxicidade¹⁻³. As estruturas moleculares de **1** e do donepezil (**3**) foram utilizadas como modelos para a hibridação molecular e o planejamento de uma nova série de compostos ativos, estruturalmente mais simples e de fácil acesso sintético.

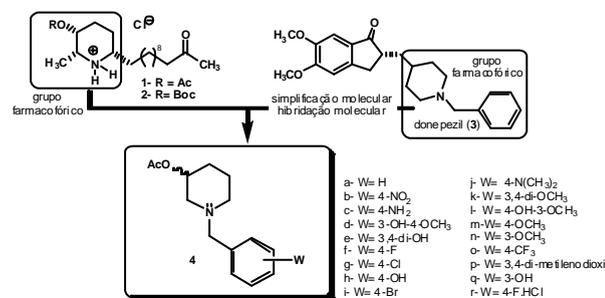


Figura 1. Planejamento da série híbrida **4** a partir de **1** e do donepezil **3**

Resultados e Discussão

A série **4** foi preparada a partir da 3-hidróxi-piperidina (**5**), convertida inicialmente no acetato (**6**) por reação com Ac₂O/4-DMAP em hexano, seguida de reação de aminação reductiva com uma série de benzaldeídos convenientemente funcionalizados na presença de NaBH₃CN/MeOH, pH~5-6 (Figura 2). Até o momento, foram preparadas 18 substâncias, variando-se o padrão de substituição e a natureza dos substituintes na subunidade benzílica de **4**, visando o estudo de REA e a identificação de novos compostos ativos e

seletivos na inibição da AChE. Dentre estes 12 compostos, um deles foi capaz de inibir 63% da atividade enzimática e outros 6 novos análogos estão sendo avaliados farmacologicamente *in vitro*. As substâncias mais ativas serão, então, avaliadas em modelos *in vivo* para determinação da IC₅₀, seletividade e toxicidade aguda.

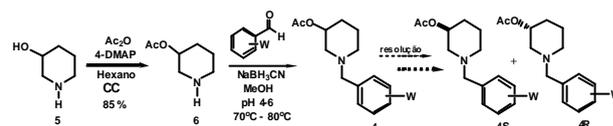


Figura 2. Abordagem sintética para preparação de **4** e resolução química dos compostos mais ativos

Conclusões

Uma nova série de compostos híbridos *N*-benzil-piperidínicos foi obtida em duas etapas sintéticas e rendimentos de 51-77%. Uma nova substância ativa foi identificada e novos análogos estão sendo avaliados farmacologicamente. Em etapa futura, os compostos mais ativos serão submetidos à resolução química a fim de avaliar-se a contribuição farmacológica de cada um dos enantiômeros obtidos.

Os resultados obtidos foram recentemente submetidos a pedido de proteção intelectual junto ao INPI⁴.

Agradecimentos

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

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

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

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

⁴Viegas Jr., C. et al., PI 070.3658-2 (2007).