

Síntese e otimização de novos candidatos a fármacos simbióticos, planejados como anti-inflamatórios e anti-colinesterásicos

Maria Cecília Rodrigues Simões¹ (IC), Flávia Pereira Dias¹ (IC), Newton G. Castro² (PQ), Tatiana F. M. Areas² (IC), Diogo D.J. Silva³ (PG), Gabriela M. A. da Silva³ (IC), Magna S. A. Moreira³ (PQ), Márcia Paranho Veloso¹ (PQ) e Cláudio Viegas Junior¹ (PQ)*

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

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

²Laboratório de Eletrofisiologia, Departamento de Bioquímica Básica e Clínica, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ

³LAFI- Laboratório de Farmacologia e Imunidade, UFAL, Maceió-AL

Palavras Chave: doença de Alzheimer, anticolinesterásicos, anti-inflamatórios, donepezil, química medicinal

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia grave, sem cura, de alto impacto sócio-econômico e é considerada a maior causa de demência dentre pessoas acima de 65 anos, chegando a atingir 50-60% da população de idosos. A fisiopatologia da DA está relacionada à redução dos níveis de acetilcolina no tecido neuronal, prejudicando o processo sináptico, acarretando em diminuição da neurotransmissão colinérgica cortical e em sua complexidade, também se caracteriza por um processo inflamatório no sistema nervoso central. A maioria das novas entidades químicas capazes de interferir no avanço da DA atua inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE)¹ e o donepezil (1, Fig. 1) é um dos poucos fármacos disponíveis ao tratamento da DA. Neste trabalho utiliza-se ferramentas de planejamento em química medicinal, como hibridação e modificação estrutural para o desenho de novos análogos do donepezil, visando a obtenção de novos candidatos a fármacos úteis ao tratamento da DA, com perfil de atividade simbiótico, atuando como anticolinesterásicos e anti-inflamatórios.

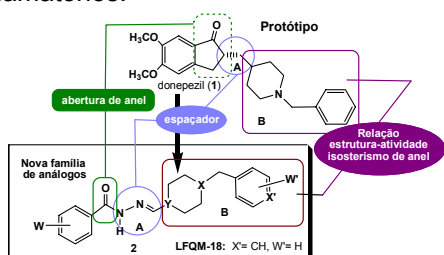


Figura 1. Planejamento de LFQM-18 e de novos análogos do donepezil (1)

Resultados e Discussão

O planejamento de novos análogos do donepezil com perfil de atividade inovador, levou-nos ao planejamento de LFQM-18, pela inserção de uma unidade espaçadora acil-hidrazona (Figura 1), visando manter as propriedades inibitórias de AChE do protótipo original (1) e agregando atividade anti-inflamatória. Em comunicação anterior², foram apresentados os resultados de síntese e avaliação de LFQM-18 (Figura 1), obtido em 5 etapas e 36% de rendimento total e que demonstrou propriedades anti-inflamatória *in vivo* e inibitória de AChE *in vitro*.

Estes resultados estimularam a síntese de uma ampla série de análogos de LFQM-18 (2), variando-se a natureza de substituintes na subunidade benzílica, objetivando estudos de relação estrutura-atividade e a otimização do perfil de atividade observado. Utilizando a mesma abordagem sintética para LFQM-18, os novos análogos estão sendo preparados, partindo-se do ácido carboxílico 3 e do álcool 6, conforme a rota mostrada na Figura 2. A reação do álcool 6 com benzaldeídos adequadamente funcionalizados, seguido de oxidação, deverá levar aos aldeídos benzílicos 8 correspondentes. Numa etapa final, a série de análogos 2 será obtida pelo acoplamento da hidrazida 5 com os aldeídos benzílicos 8 (Figura 2).

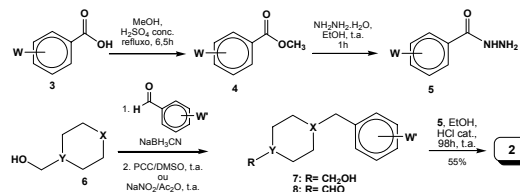


Figura 2. Rota sintética para preparação da série de análogos 2

Conclusões

A estratégia de planejamento de novos análogos do donepezil (1) pela inserção de uma unidade acil-hidrazona levou a descoberta de LFQM-18, um novo candidato a fármaco com padrão estrutural inédito e perfil de atividade simbiótico, com propriedades anti-colinesterásicas e anti-inflamatórias. No momento, outros análogos estão sendo sintetizados visando um estudo de estrutura-atividade, a otimização das propriedades farmacológicas e o acesso a novos compostos mais ativos e inovadores.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG pelo auxílio financeiro (PPSUS proc. 3336/06 e CEX - APQ-01072-08) e pelas bolsas concedidas a FPD e MCSR.

¹NIH 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. et al. *Drugs in the future*. 1997, 22(4), 397. Tabarrini, O. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 2921.

²Dias, F.P. et al. *Donepezil-Acylhydrazone Derivatives: A New Series of Antiinflammatory and Acetylcholinesterase Inhibitors*, 4th Brazmedchem, 2008, Porto de Galinhas -PE.