

Síntese de novos candidatos a fármacos híbridos carbamoil-acilidrazônicos planejados como antiinflamatórios e anticolinesterásicos

Miguel Divino da Rocha^{1*}, (PG) e Cláudio Viegas Junior¹(PQ)*e-mail: miguelquimic@yahoo.com.br¹LFQM- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG

Palavras Chave: Alzheimer, anticolinesterásicos, antiinflamatórios, donepezil, rivastigmina, química medicinal

Introdução

O desenvolvimento tecnológico que impulsionou enormes avanços em áreas como Medicina, Química e Biologia, repercutiu diretamente no aumento da expectativa média de vida do ser humano. Com isso, doenças associadas à longevidade, como a Doença de Alzheimer (DA), tornaram-se um grande desafio sócio-econômico-científico¹, devido a sua complexidade, gravidade e poucas alternativas terapêuticas disponíveis. No Brasil estima-se que 1,2 milhões de pessoas sofram de DA², que é uma patologia crônica, progressiva e que compromete seria e irreversivelmente a qualidade de vida do paciente. Esta doença é caracterizada por diminuição progressiva da memória e da capacidade cognitiva, associados com a degradação de neurônios colinérgicos em muitas áreas do Sistema Nervoso Central e com dramática redução de neurotransmissores, entre os quais a acetilcolina é o mais importante³. A busca por novas entidades químicas capazes de interferir no avanço da DA, inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE), podendo ainda atuar duplamente em outras vias terapêuticas, levou ao planejamento de uma nova série de híbridos moleculares simbióticos: anticolinesterásicos e antiinflamatórios, desenhados por hibridização molecular entre as estruturas da rivastigmina (1), do donepezil (2) e acilidrazonas antiinflamatórias (LFQM19-27, Figura 1).

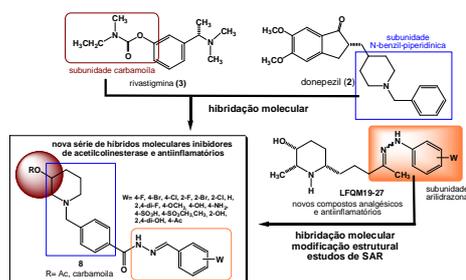


Figura 1. Planejamento de uma nova série de híbridos moleculares simbióticos: anticolinesterásicos e antiinflamatórios

Resultados e Discussão

A abordagem sintética para a preparação da família de moléculas-alvo **8** foi planejada a partir do 4-carboxi-benzaldeído (**3**). O aldeído **3** foi inicialmente convertido no éster metílico **4** correspondente, por reação com SOCl_2 /DMF cat., seguido da adição de MeOH ⁴. Numa etapa subsequente, uma reação de aminação redutiva entre 3-hidroxi-piperidina e o éster **4**⁵, levou ao intermediário *N*-benzílico **5**. Esta

etapa está sendo otimizada para a posterior preparação da hidrazida **6**, por reação de **5** com $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁶. Uma vez obtida, a hidrazida **6** será submetida à reação de acoplamento com uma série de aril- e heteroaril-aldeídos adequadamente funcionalizados, para gerar uma série de acilidrazonas que poderão ser convertidas nos acetatos e carbamatos-alvo **8a** e **8b**, por reação com $\text{Ac}_2\text{O}/4\text{-DMAP}$ ou $\text{RN}=\text{C}=\text{O}/\text{NaH}$, respectivamente.

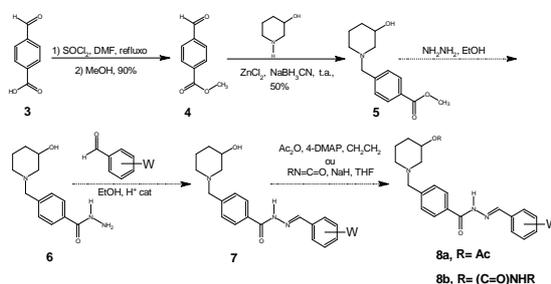


Figura 2. Abordagem sintética para os compostos-alvo **8a** e **8b**.

Conclusões

Uma nova série de novos candidatos a fármacos sinbióticos (**8a** e **8b**, Figura 1), capazes de atuar como anticolinesterásicos e antiinflamatórios na doença de Alzheimer foi planejada utilizando o 4-carboxibenzaldeído (**3**) comercial como material de partida. No momento estamos trabalhando na otimização da rota sintética, visando à síntese da hidrazida-chave **6** que, uma vez obtida, deverá levar a série proposta em duas etapas sintéticas subsequentes. Estes novos compostos serão submetidos à avaliação farmacológica e estudos de relação estrutura-atividade para permitir a identificação de novas moléculas ativas, com perfil de atividade e padrão molecular inovadores no desenho de novos candidatos a fármacos úteis ao tratamento da DA.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPQ (INCT-INOFORMED processo 573564/2008-6) pelo auxílio financeiro e pela bolsa concedida a MDR.

¹ Viegas Jr., C. et al. *Química Nova*, **2004**, 27(4), 655-660.

² Carta de Pernambuco. VI Congresso de Alzheimer, **2008**.

³ Robbins. *Patologia Estrutural e Funcional*, **2006**. 6ª ed. RJ: Guanabara Koogan.

⁴ Lima, L. M. et al. *Bioorg. Med. Chem* **2002**, 10, 3067-3073.

⁵ Kim, S. et al. *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50,1927-1932

⁶ Duarte, C. D. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2421-2433.