

Síntese e Avaliação de Novos Híbridos acetilpiperidinil-acilidrazônicos: Candidatos a Fármacos Simbióticos Anti-inflamatórios e Anticolinesterásicos

Miguel Divino da Rocha^{1*} (PG), Maísa Rosa Castell¹ (IC), Carla Martins de Melo² (IC), George Miguel Perbone Robuste Souza² (IC), Fabiana Cardoso Vilela² (PG), Alexandre Giusti-Paiva² (PQ) e Cláudio Viegas Junior¹(PQ)

*e-mail: miguelquimic@yahoo.com.br

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

²Laboratório de Fisiologia, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG.

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

Introdução

O desenvolvimento tecnológico vem repercutindo diretamente na qualidade de vida e no aumento da longevidade do ser humano, refletindo no aumento da incidência de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA). Esta doença representa um grande desafio sócio-econômico e científico¹, devido a sua complexidade, gravidade e poucas alternativas terapêuticas. No Brasil, estima-se que 1,2 milhões de pessoas sofram de DA², que é uma patologia crônica e progressiva, comprometendo irreversivelmente a qualidade de vida do paciente. Esta doença é caracterizada pela diminuição progressiva da memória e da capacidade cognitiva, morte de neurônios colinérgicos em muitas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC) e dramática redução de neurotransmissores, sendo a acetilcolina o mais importante³. A busca por novas entidades químicas capazes de interferir no avanço da DA levou-nos ao desenho de uma nova série de híbridos moleculares da rivastigmina (**1**), do donepezil (**2**) e de acilidrazonas anti-inflamatórias (LFQM-19-27, Fig. 1), como novos candidatos inovadores a fármacos simbióticos, capazes de atuar inibindo a acetilcolinesterase (AChE) e como anti-inflamatórios no SNC.

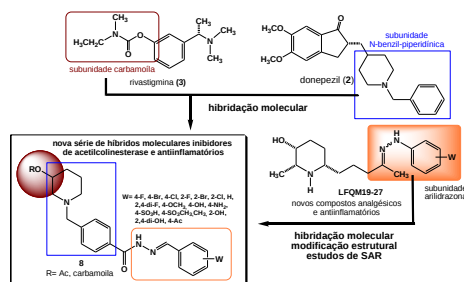


Figura 1. Planejamento de uma nova série de híbridos moleculares simbióticos anticolinesterásicos e anti-inflamatórios

Resultados e Discussão

A abordagem sintética para a preparação da família de moléculas-alvo **8** foi planejada a partir do 4-carboxi-benzaldeído (**3**), inicialmente convertido no éster metílico **4** correspondente, por reação com SOCl₂/DMF, seguido da adição de MeOH⁴. Por uma reação de aminação redutiva entre 3-hidropiperidina e **4**⁵, obteve-se o intermediário N-benzílico

31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

5, convertido na hidrazida **6** por reação com NH₂NH₂⁶. A reação de acoplamento entre **6** e uma série de aril-aldeídos funcionalizados, gerando uma série de acilidrazonas, subsequentemente convertidas nos acetatos LFQM-54 a 58 (Fig. 2). A avaliação preliminar destes compostos pelo ensaio de hiperalgesia induzida por formalina em camundongos revelou que LFQM-54-56 foram significativamente ativos na inibição do efeito inflamatório, sendo LFQM-54 e 55, os mais ativos.

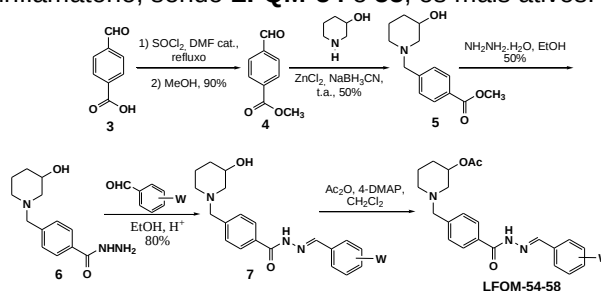


Figura 2. Abordagem sintética para os compostos-alvo LFQM-54-58.

Conclusões

Até o momento foram sintetizadas 5 novas substâncias de uma nova série de novos candidatos a fármacos simbióticos (LFQM-54 a 58), planejados para atuar na terapêutica da DA. A avaliação farmacológica preliminar revelou que 3 destas substâncias mostraram efeito anti-inflamatório, sendo LFQM-54 e 55 as mais ativas. A avaliação da atividade anticolinesterásica, bem como a síntese de outros compostos análogos está em andamento, visando estudos de relação estrutura atividade e seleção dos compostos mais promissores.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, FAPEMIG, CNPQ e INCT-INOVAR pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas.

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**. 6^a 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.