

# Síntese de novos candidatos a fármacos inibidores de acetilcolinesterase planejados por hibridação molecular

Maria Cecília Rodrigues Simões<sup>1,2</sup> (PG), Marcela Soares Moreira<sup>1</sup> (IC) e Cláudio Viegas Júnior<sup>1</sup> (PQ).  
\*maricecirod@yahoo.com.br

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas –UNIFAL-MG, 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Química, Unifal-MG.

Palavras Chave: anticolinesterásicos, Doença de Alzheimer

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada clinicamente por uma perda progressiva de memória, que acarreta em disfunções psíquicas e motoras<sup>1</sup>. Quanto aos aspectos fisiológicos, a DA está relacionada à redução dos níveis de acetilcolina no processo sináptico e na diminuição da neurotransmissão colinérgica cortical<sup>2</sup>. A maioria das novas entidades químicas capazes de interferir no avanço da DA atuam inibindo a atividade da enzima acetilcolinesterase e muitas delas têm sido utilizadas como protótipos na gênese de novos agentes terapêuticos úteis ao tratamento da doença de Alzheimer.

## Resultados e Discussão

Estudos anteriores do nosso grupo visando à síntese de novos inibidores de acetilcolinesterase baseados na estrutura do donepezil (1) levaram à descoberta do protótipo LFQM-18 (2a) com significativa atividade anticolinesterásica. Porém, a aplicação da rota sintética para outros análogos funcionalizados não foi eficiente exigindo estudos de otimização da etapa-chave de oxidação para obtenção do aldeído 8 (Figura 2). Deste modo, uma nova rota sintética foi proposta, gerando uma molécula intermediária 9 (Figura 2) cujo átomo N-piperidínico se encontra protegido.

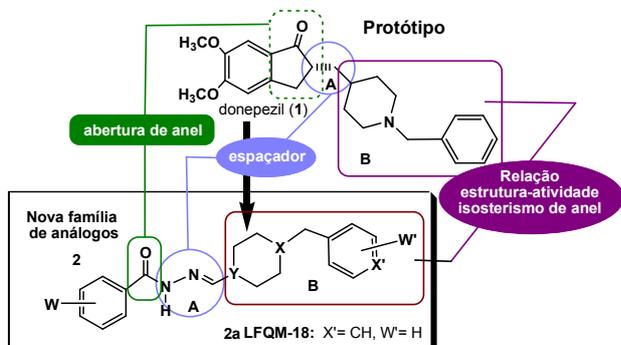


Figura 1: Rota sintética de obtenção do protótipo LFQM-18.

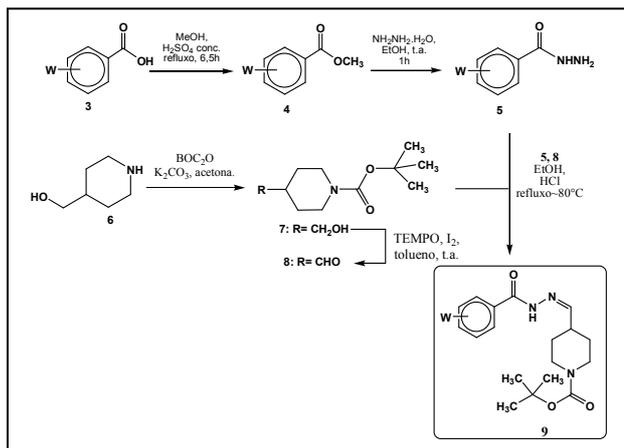


Figura 2: Rota sintética de obtenção da substância 9.

Uma vez obtido em condições otimizadas, o intermediário 9 foi caracterizado e submetido a ensaios para verificação da atividade inibitória de acetilcolinesterase, que estão em andamento.

## Conclusões

Os estudos visando à preparação do intermediário 9 tornou possível o desenvolvimento de uma nova série de análogos a LFQM-18, com padrão estrutural inédito baseado no donepezil. A avaliação da atividade inibitória de acetilcolinesterase de 9 está em andamento, bem como a preparação de uma ampla série de análogos da série 2. A partir dos estudos de relação estrutura-atividade, espera-se identificar novos inibidores de acetilcolinesterase, com padrão estrutural inovador, mais seguros e potentes para o tratamento da DA.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPEMIG, CNPq, CAPES e INCT-INOVAR pelas bolsas concedidas e suporte financeiro.

<sup>1</sup> www.alzheimermed.com.br, acessado em janeiro de 2012.

<sup>2</sup> FRANCIS, T.P. et al. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiatry*, **1999**, 137-147.