

Estudos visando à síntese de *N*-Benzil-piperidinil-sulfonilidrazonas como candidatos a fármacos inovadores para a doença de Alzheimer

Vanessa Silva Gontijo^{1*}(PQ), Suellen Pinto de Faria¹(IC), Bruno Amaral Meireles¹(PQ), Claudio Viegas Junior¹(PQ). *vanessagontijo@yahoo.com.br ou cvjviegas@gmail.com

¹PeQuiM - Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal, Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL.

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, *N*-benzil-piperidinil-sulfonilidrazonas, doenças neurodegenerativas, fármacos multialvo.

Abstract

A new series of *N*-benzyl-piperidinylsulfonyl hydrazine derivatives were designed as potential multi-target directed ligands for the treatment of Alzheimer's Disease. Two synthetic routes **A** and **B** have been studied. The challenge on route **A** is a bromination reaction to access the key intermediate sulfonyl-hydrazine (**3**). Route **B** has as key step the coupling reaction between the intermediate **11** and a series of benzaldehydes (**8**). Both routes are under investigation aiming to conclude the synthesis of the desired series **1** and its further biological evaluation.

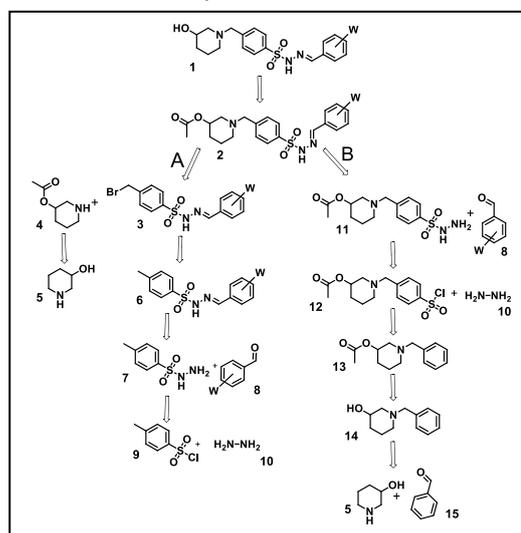
Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, incurável, característica da longevidade. Com o aumento da expectativa média de vida, a incidência mundial de DA vem aumentando rapidamente. Dentre os principais fármacos encontrados no mercado podemos destacar o donepezil, rivastigmina e galantamina, todos atuando como inibidores de acetilcolinesterase (AChE).¹ Neste contexto, a síntese de moléculas híbridas, baseadas na estrutura de fármacos ou moléculas reconhecidamente ativas, capazes de atuar em mais de um alvo molecular simultaneamente é uma estratégia atual e interessante para o desenvolvimento de novos fármacos para doenças multifatoriais.² Este trabalho tem como objetivo a síntese de uma série de *N*-benzil-piperidinil-sulfonilidrazonas e sua avaliação farmacológica.

Resultados e Discussão

Duas rotas sintéticas vêm sendo estudadas para a obtenção da série-alvo **1**, ambas baseadas na desacetilação do composto **2**, o qual pode ser obtido por duas rotas sintéticas distintas **A** e **B** (Esquema 1). Pela rota sintética **A**, a sulfonilidrazina (**7**), foi obtida por uma reação de substituição entre o cloreto de tosila **9** e hidrazina, seguida de reação acoplamento com benzaldeídos funcionalizados (**8**) para dar origem a uma série de sulfanilidrazonas (**6**). Posteriormente, realizou-se tentativas de síntese do intermediário *N*-benzil-(4-metilbromo)-sulfonilidrazona (**3**), porém sem sucesso, até o momento. Paralelamente, outra rota sintética (**B**) foi

utilizada, partindo-se de uma reação de aminação redutiva entre 3-hidroxipiperidina (**5**) e do benzaldeído (**15**) para gerar o derivado piperidinol **14**, que foi facilmente convertido no acetato **13**. Ambas as rotas ainda estão em andamento e, uma vez otimizadas as etapas de preparação dos intermediários **3** e **12**, a série-alvo **1** será acessível pelas rotas A e B, respectivamente.



Esquema 1. Retrossíntese proposta para a obtenção da série-alvo (**1**)

Conclusões

Neste trabalho são descritas 2 rotas sintéticas para uma série de derivados *N*-benzil-piperidinil-sulfonilidrazônicos, planejados como ligantes multialvo com propriedades anticolinesterásicas e anti-inflamatórias, potencialmente úteis ao tratamento da DA. No momento estamos estudando alternativas sintéticas viáveis para a obtenção dos intermediários-chave **3** e **11** que possibilitarão a obtenção da série-alvo **1** e sua avaliação farmacológica.

Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES, CNPq, FINEP.

¹ Kolykhalov, I.V.; et al. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2011**, *41*, 542.

² Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K. *Farmacologia*. 5ª ed. RJ: Elsevier, **2003**, 564-566.