

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva em que há a perda irreversível das funções cerebrais. O principal método de tratamento usado atualmente é a restauração dos níveis do neurotransmissor acetilcolina pela utilização de fármacos que inibem as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), responsáveis pela hidrólise do mesmo.<sup>1</sup>

A tacrina foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration* – dos Estados Unidos) para o tratamento da DA, porém encontra-se em desuso devido à sua hepatotoxicidade. Pang e colaboradores realizaram a síntese de compostos do tipo bis(n)-tacrina e observaram que estes compostos apresentaram maior eficiência na inibição das enzimas colinesterases (ChEs), pois interagem tanto com o sítio ativo catalítico (CAS) da enzima quanto com o sítio aniônico periférico (PAS). O composto bis(7)-tacrina foi o que obteve melhores resultados.<sup>2</sup>

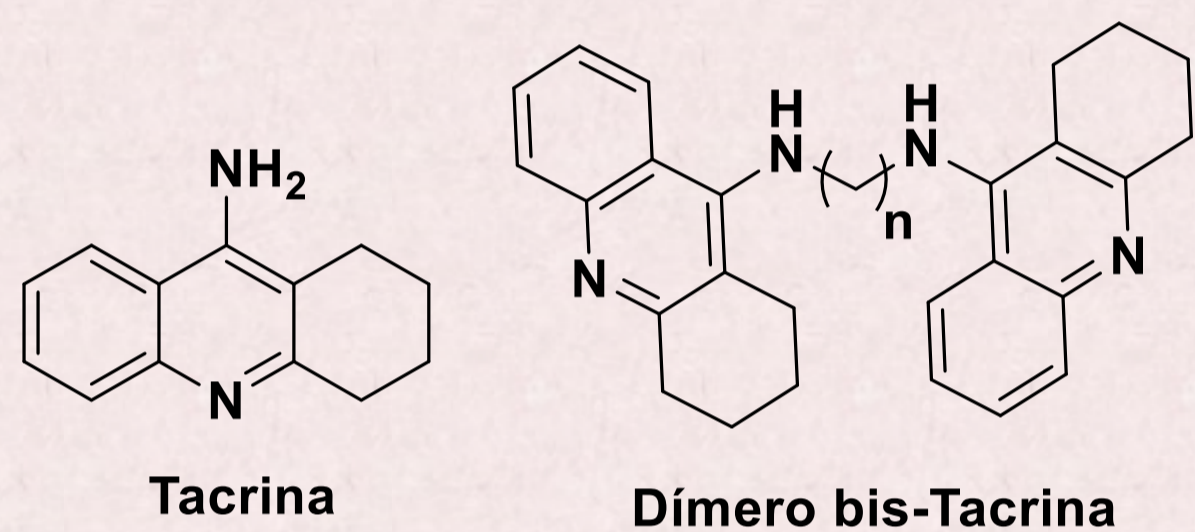


Figura 1: Tacrina e dímero *bis*-tacrina.

A partir desse estudo, compostos contendo o núcleo tacrina com combinação de outros núcleos estruturais farmacológicos estão sendo sintetizados e testados como inibidores das ChEs, buscando interagir com o CAS e o PAS da enzima para que haja maior eficácia da restauração do neurotransmissor. Esses híbridos tem grande importância devido ao caráter multifatorial da DA, portanto há a necessidade de obter moléculas “multialvo”, que podem interagir simultaneamente com os diferentes fatores da doença.<sup>3</sup>

Dentre estes núcleos de interesse para o presente trabalho, mostra-se na Figura 2 a lofina (2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol) e o 2-hidroxibenzaldeído (Figura 2).<sup>4</sup>

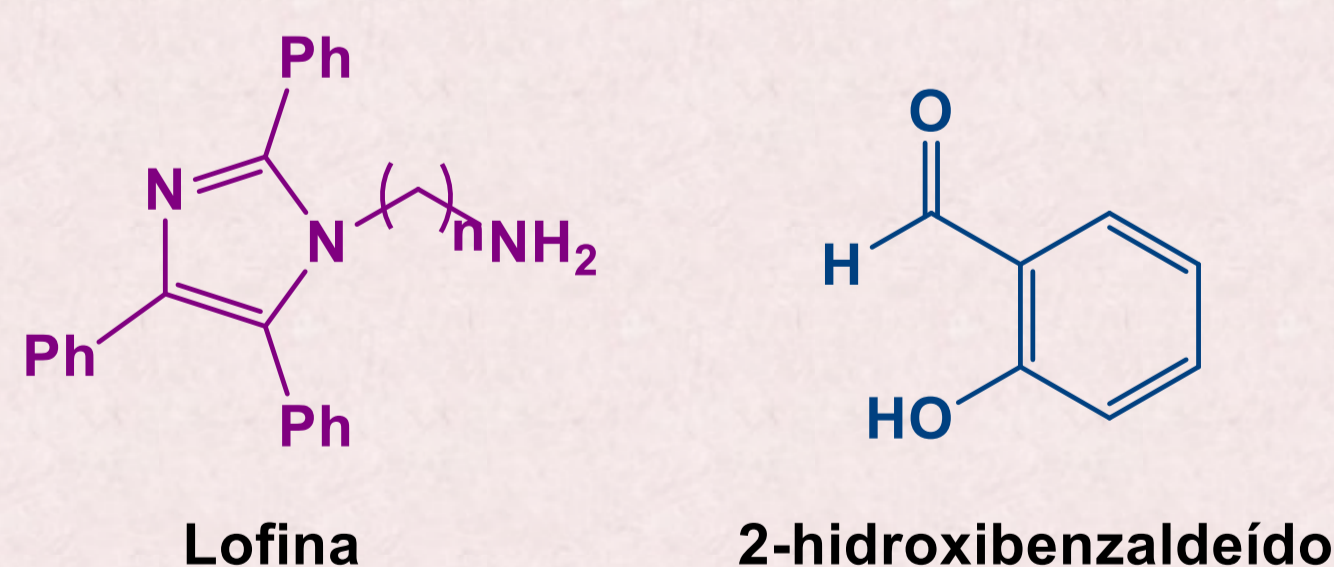


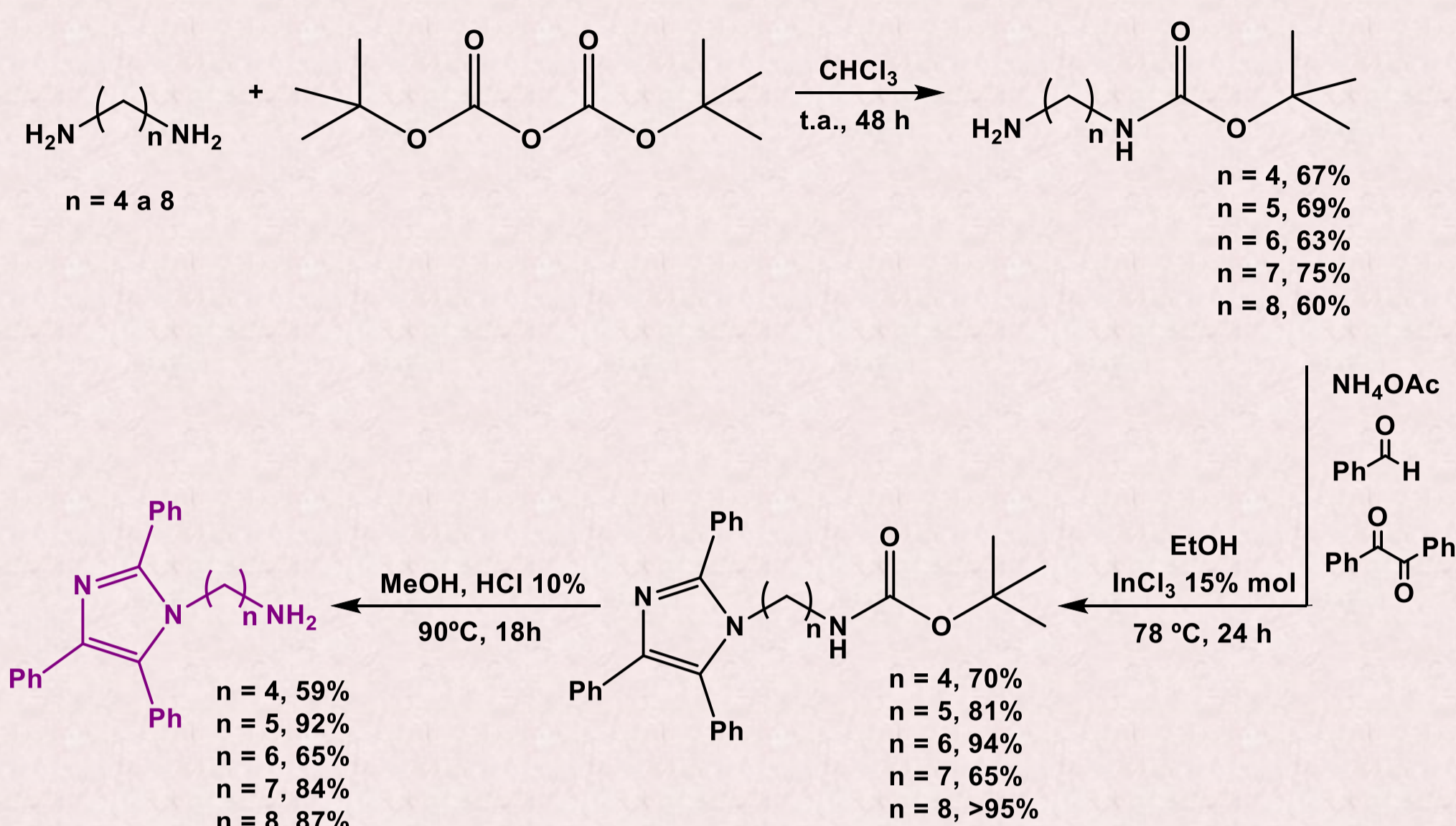
Figura 2: Lofina e 2-hidroxibenzaldeído, núcleos utilizados neste trabalho.

Neste trabalho foram realizadas as sínteses de novos híbridos contendo os núcleos lofina (2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol) e 2-hidroxibenzaldeído, separados por uma cadeia espaçadora de metilenos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

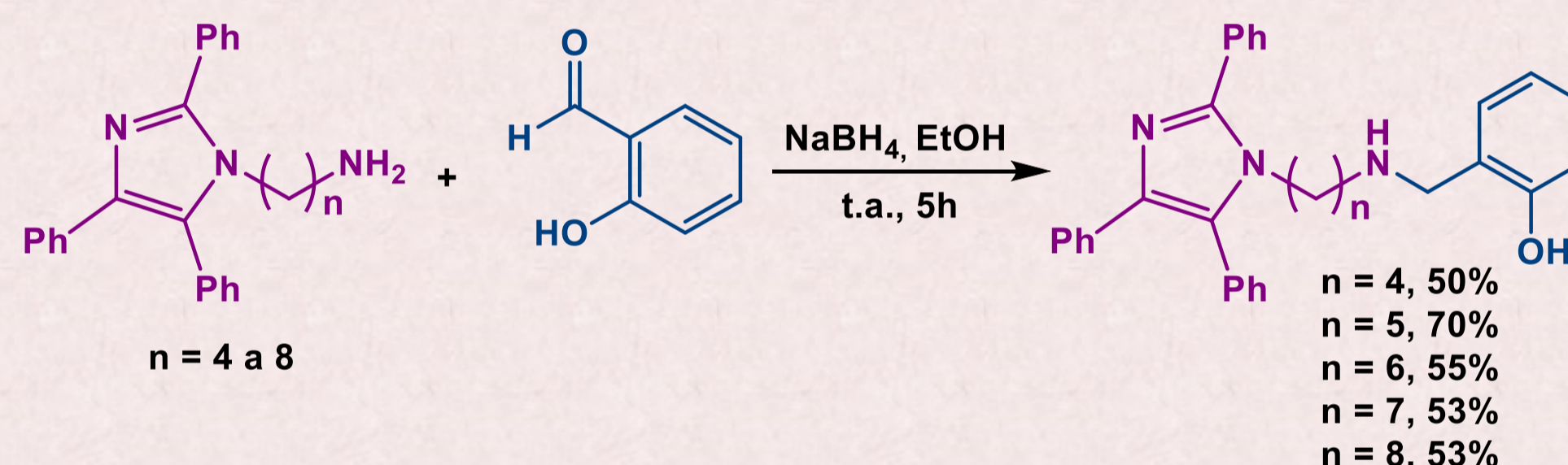
Inicialmente, foi realizada a reação de proteção das 1,*n*-alcanodiaminas ( $n = 4$  a  $8$ ) com o dicarbonato de di-*tert*-butila ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ), seguido de uma reação de condensação tetracomponente para a obtenção dos compostos *tert*-butil-(*n*-(2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol-1-il)alquil)-carbamatos.<sup>4</sup>

Após, realizou-se a reação de desproteção em meio ácido para a formação dos intermediários *N*-alquilaminolofina de interesse (Esquema 1).



Esquema 1: Rota sintética para a formação dos intermediários *N*-alquilaminolofinas.

Os híbridos lofina-2-aminometilfenol foram obtidos através da reação de aminação reductiva entre as *N*-alquilaminolofinas e o 2-hidroxibenzaldeído (salicinaldeído), utilizando boridreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) como redutor (Esquema 2).<sup>5</sup> O rendimento reacional foi otimizado quando a reação foi feita com duração de 18 horas. Para o híbrido com cadeia espaçadora de 4 metilenos o rendimento aumentou de 50% para 82%.



Esquema 2: Síntese do híbrido lofina-2-aminometilfenol

## CONCLUSÃO

Nesse trabalho foram sintetizados e caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  híbridos contendo os núcleos lofina e 2-aminometilfenol. Todos os híbridos sintetizados serão avaliados quanto a inibição das enzimas AChE e BuChE.

## AGRADECIMENTOS



Colaborações – Avaliação Biológica  
Instituto de Ciências Básicas da Saúde - UFRGS  
Eduardo Konrath (PQ);  
Carlos A. S. Gonçalves (PQ)

## REFERÊNCIAS

1. Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M.; *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 329-344.
2. Pang, Y.P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646–23649.
3. Ceschi et. al., *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *XXX*, 1-15, (*in press*).
4. Da Costa, et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.
5. Mao, F.; Huang, L.; Luo, Z.; Liu, A.; Lu, C.; Xie, Z.; Li, X.; *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5884-5892.