

Síntese de híbridos tacrina-lofina, compostos com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer

João Paulo Bizarro Lopes (IC), Jessé Sobieski da Costa (PG), Marco Antonio Ceschi (PQ)

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento

Gonçalves, 9500, Campus do Vale, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brasil

Palavras Chave: síntese, tacrina, análogos, lofina

Enzimas colinesterases (ChE) são responsáveis pela degeneração do neurotransmissor acetilcolina e essa degeneração é apontada como uma das causas da doença de Alzheimer (AD). A Tacrina (THA) foi a primeira droga aprovada para o tratamento da AD. Porém esse fármaco possui efeitos colaterais, sendo o principal a hepatotoxicidade. Considerando que estudos recentes disponíveis na literatura evidenciaram maior atividade biológica para os homodímeros bis(7)-tacrina, contendo espaçadores com sete átomos de carbono, vários protótipos diméricos contendo o núcleo tacrina surgiram recentemente na literatura como potenciais fármacos para o tratamento da AD. Por outro lado, recentes estudos demonstram a aplicação de compostos com o núcleo imidazólico como bloqueadores do canal beta amiloide ($A\beta$), responsável pela neurodegeneração em pacientes que apresentam a doença de Alzheimer. Assim, objetivo deste trabalho é a síntese de híbridos tacrina-lofina, com os dois núcleos, tacrina e lofina, unidos por uma cadeia espaçadora alquílica. Desenvolveu-se a síntese do precursor 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina, a partir do qual foi possível obter intermediários aminoalquílicos mono-tacrina, e o uso destes intermediários na síntese de vários híbridos tacrina-lofina. A metodologia de obtenção destes compostos inclui como etapa chave, uma reação tetracomponente utilizando o intermediário aminoalquílico mono-tacrina, aldeído aromático, benzila e acetato de amônio. Os novos híbridos tacrina-lofina sintetizados foram encaminhados para testes biológicos de inibição das enzimas AChE e BuChE.