



Título: Síntese de derivados da hipaforina e avaliação da atividade inibitória sobre acetilcolinesterase

Doutorando: Murilo Kioshi Aquino Yonekawa

Orientador: Prof. Dr. Edson dos Anjos dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. Jeandre Augusto dos Santos Jaques

Palavras-chaves: doença de Alzheimer, acetilcolinesterase, hipaforina

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, considerada a demência de maior ocorrência em todo o mundo em pessoas idosas. A DA leva a deficiência de neurotransmissores, principalmente a acetilcolina (ACh), um dos responsáveis pela transmissão dos estímulos nervosos. Apesar da DA não ter cura, o tratamento através do uso de inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChEis) é o mais utilizado, pois os mesmos impedem a hidrólise da ACh e, portanto, aumentam a neurotransmissão colinérgica nas regiões cerebrais. Atualmente existem 3 fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* que atuam como AChEis e são usados para o tratamento da DA, mas devido à baixa biodisponibilidade, e a problemas de toxicidade a busca por novas estruturas promissoras tem sido investigada. Em um estudo recente realizado pelo nosso grupo de pesquisa mostrou que a L-hipaforina é um inibidor específico da AChE, inibindo somente na região do cerebelo, já a D-hipaforina inibi nas quatro regiões cerebrais (cerebelo, corpo estriado, hipocampo e córtex). Neste contexto, este trabalho propõe sintetizar derivados da hipaforina visando melhorar seu potencial anticolinesterásica. Em nosso estudo, foram apresentadas as estratégias sintéticas e rotas abordadas para a síntese de três séries diferentes de análogos da hipaforina, bem como a apresentação da avaliação biológica dos compostos sintetizados. A primeira série visa sintetizar 2 enantiômeros inéditos, avaliando a influência do aumento da cadeia carbônica entre a amina e a carbonila. A segunda tratará da síntese de 9 análogos inéditos desses compostos com diferentes anéis benzênicos substituídos ligados a carbonila. E na terceira, será discutida a síntese de 8 análogos da hipaforina com diferentes ésteres e grupos ligados na amina. Para analisar o potencial anticolinesterásica dos compostos sintetizados foi utilizado o método de Ellman. Até o momento foram testados alguns intermediários das 3 séries, os melhores resultados foram obtidos com as chalconas indólicas, intermediárias da segunda série.