



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102021001032-0 A2



(22) Data do Depósito: 19/01/2021

(43) Data da Publicação Nacional: 02/08/2022

(54) **Título:** MOLÉCULAS HÍBRIDAS CONTENDO NÚCLEOS TACRINA E ESQUÁRICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE SÍNTESE E SEUS USOS

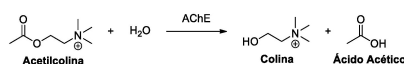
(51) **Int. Cl.:** C07D 219/00; A61K 31/473; A61P 25/28.

(52) **CPC:** C07D 219/00; A61K 31/473; A61P 25/28.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; : UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - UFSM; LABORATÓRIO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA - LNCC.

(72) **Inventor(es):** MARCO ANTONIO CESCHI; RENAN MICHAEL PILOTTI; JOÃO PAULO BIZARRO LOPES; JOÃO BATISTA TEIXEIRA DA ROCHA; BLESSING ARIYO AFOLABI; LAURENT EMMANUEL DARDENNE; ISABELLA ALVIM GUEDES; HENRIQUE DAPONT.

(57) **Resumo:** MOLÉCULAS HÍBRIDAS CONTENDO NÚCLEOS TACRINA E ESQUÁRICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE SÍNTESE E SEUS USOS. A presente invenção descreve moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina, ácido esquárico e/ou derivados do ácido esquárico, separados por cadeias espaçadoras metilênicas, obtidos via reação de substituição nucleofílica do tipo ipso, uma composição farmacêutica compreendendo estas moléculas, um processo de síntese destas moléculas e seus usos. A presente invenção se situa nos campos da Química Medicinal, Farmacologia e Medicina.



RELATÓRIO DESCRITIVO DE PATENTE DE INVENÇÃO

MOLÉCULAS HÍBRIDAS CONTENDO NÚCLEOS TACRINA E ESQUÁRICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE SÍNTESE E SEUS USOS

Campo da Invenção

[1] A presente invenção descreve moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina, ácido esquárico e/ou derivados do ácido esquárico, separados por cadeias espaçadoras metilênicas, obtidos via reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*, uma composição farmacêutica compreendendo estas moléculas, um processo de síntese destas moléculas e seus usos. A presente invenção se situa nos campos da Química Medicinal, Farmacologia e Medicina.

Antecedentes da Invenção

[2] A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva, o que significa que seus sintomas se agravam com o decorrer do tempo (Ransohoff, R. M., *Science*, 2016, 353, 6301, 777-783). A DA é a causa mais comum de demência em idosos, representando cerca de 60 % a 80 % dos casos reportados (Alzheimer's Association, *Alzheimer's Dement*, 2020, 16, 391–460). Em 2019, a organização internacional de Alzheimer ADI (ADI - do inglês, *Alzheimer's Disease International*) estimou que mais de 50 milhões de pessoas são acometidas por demência no mundo e prevê-se que, até o ano de 2050, este número atinja 152 milhões. Outras estimativas realizadas pela ADI indicam que a cada três segundos uma pessoa desenvolve demência e o seu custo anual é de um trilhão de dólares, um número que deve dobrar até 2030 (Alzheimer's Disease International, 2019).

[3] As estratégias terapêuticas aplicadas atualmente no tratamento da DA baseiam-se nas características patológicas da doença, principalmente a

degradação do neurotransmissor acetilcolina (ACh, Figura 1), proposta central da hipótese colinérgica. (Tezel, G. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2019, 67, 1030–1041). Nesse contexto, a utilização de inibidores de colinesterase tem sido a primeira opção para o tratamento de pacientes com sintomas de demência. Esses compostos promovem o alívio dos sintomas com melhora da atividade cognitiva e retardam o agravamento da doença. (Akıncioğlu, H.; Gulcin, İ; *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2020, 20, 703-715).

[4] As enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE) pertencem à classe das serina hidrolases e são responsáveis pela hidrólise da acetilcolina, um importante neurotransmissor envolvido nas sinapse colinérgicas, em sistemas relacionados à capacidade de memória e atenção (Akıncioğlu, H.; Gulcin, İ; *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2020, 20, 703-715) Atualmente, os três fármacos inibidores de colinesterases disponíveis no mercado são o donepezil, a rivastigmina e a galantamina (Figura 2). Apesar de possuírem atividade anticolinesterásica, esses fármacos apresentam efeitos colaterais associados, tais como náusea, perda de peso, tontura, dor de cabeça e cansaço (De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., Rey, N. A., *Quim. Nova*, 2016, 39, 63–80). A tacrina (Figura 2) foi o primeiro inibidor de colinesterases aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1993, no entanto foi retirada do mercado anos mais tarde por conta de sua hepatotoxicidade (De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., Rey, N. A., *Quim. Nova*, 2016, 39, 63–80; Watkins, P. B., Zimmerman, H. J., Knapp, M. J., Gracon, S. I., Lewis, K. W., *J. Am. Med. Assoc.*, 1994, 271, 992–998). Apesar disso, a tacrina permanece sendo uma estrutura de referência, especialmente devido a sua simplicidade estrutural e facilidade sintética, sendo amplamente empregada como núcleo na construção de novos protótipos, com o objetivo de encontrar fármacos mais eficientes. (WO2001017529-A1; Milelli, A. *et al.*; *Curr. Med. Chem.*, 2017, 24, 3522-3546).

[5] Nas últimas décadas, a busca por inibidores do tipo híbridos moleculares multialvo baseados na tacrina cresceu bastante motivada pelos resultados

obtidos para os dímeros bis(n)-tacrina, obtidos por Pang e colaboradores (Albertini, C.; Salerno, A.; Pinheiro, P. S. M.; Bolognesi, M. L.; *Med. Res. Rev.* 2020; 1–28). Esses compostos interagem com dois sítios característicos nas enzimas colinesterases: o sítio catalítico ativo (CAS) e o sítio periférico aniônico (PAS) (Figura 3). A dupla interação enzimática promove um aumento na potência de inibição, sendo o composto bis(7)-tacrina mil vezes mais potente que a tacrina para a inibição da AChE (Pang, Y. P., Quiram, P., Jelacic, T., Hong, F., Brimijoin, S., *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 23646–23649). Da mesma forma, foi verificado em estudos *in vivo* que o composto bis(7)-tacrina apresenta uma maior potência de inibição da AChE quando comparado à tacrina, após administração oral ou intraperitoneal em ratos (Li, W., Mak, M., Jiang, H., Wang, Q., Pang, Y., Chen, K., Han, Y., *Neurotherapeutics*, 2009, 6, 1, 187-201). Apesar da bis(7)-tacrina apresentar uma maior eficiência que a tacrina em modelos animais, ela continua expressando uma alta hepatotoxicidade associada (Pan, S. Y., Yu, Z.L., Dong, H., Lee, N.T.K., Wang, H., Fong, W.F., Han, Y.F., Ko, K.M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2007, 86, 778–783). Nesse sentido, a estratégia de hibridização molecular pode fornecer compostos com propriedades biológicas adicionais, menos efeitos colaterais e maior potência de inibição das enzimas colinesterases (Choudhary, S., Singh, P. K., Verma, H., Singh, H., Silakari, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 151, 62–97).

[6] O núcleo formado pelo ácido esquárico ou seus derivados tem sido aplicado em diversas áreas da química medicinal por conta de sua estrutura molecular (Figura 4). Diferentes interações ligante-receptor podem ser obtidas através desse núcleo, como sítios doadores e aceptores de ligação de hidrogênio e interações do tipo π - π *stacking*, por conta do caráter aromático existente em seu anel de quatro membros (Storer, R. I., Aciro, C., Jones, L. H., *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 5, 2330-2346).

[7] Explorando sua simplicidade estrutural e facilidade sintética, vários compostos contendo o núcleo esquárico têm mostrado um amplo escopo de aplicações em química medicinal (Marchetti, L. A.; Kumawat, L. K.; Mao, N.;

Stephens, J. C.; Elmes, R. B. P.; *Chem* 2019, 5, 1398.) Na literatura, são reportados compostos contendo o núcleo esquárico com propriedades antiplasmidiais (Ribeiro, C. J. A., Espadinha, M., Machado, M., Gut, J., Gonçalves, L.M., Rosenthal, P.J., Prudêncio, M., Moreira, R., Santos, M.M., *Bioorganic Med. Chem.*, 2016, 24, 8, 1786-1792), anticancerígenas (Quintana, M., Alegre-Requena, J. V., Marqués-López, E., Herrera, R. P., Triola, G., *Medchemcomm*, 2016, 7, 3, 550-561), antileishmaniais (Marín, C., Ximenis, M., Ramirez-Macías, I., Rotger, C., Urbanova, K., Olmo, F., Martín-Escolano, R., Rosales, M.J., Cañas, R., Gutierrez-Sánchez, R. and Costa, A., *Exp. Parasitol.*, 2016, 170, 36-49) e antibacterianas (Sztaricskai, F., Sztaricskai, F., Batta, G., Herczegh, P., Balázs, A., Jeko, J., Roth, E., Szabó, P.T., Kardos, S., Rozgonyi, F., Boda, Z., *Journal of Antibiotics*, 2006, 59, 9, 564-582).

[8] Atualmente, duas moléculas contendo o núcleo esquárico já entraram em ensaios clínicos. O Perzinfotel (EAA-090), um medicamento desenvolvido pela Wyeth (atualmente subsidiária da Pfizer), atua como um potente antagonista do receptor NMDA e foi levado a testes clínicos em fase 2 para o tratamento da dor neuropática associada à neuropatia diabética. O Navarixin (MK-7123) é um antagonista dos receptores de quimiocina CXCR2 e está sendo desenvolvido pela Merck. Este composto entrou em fase clínica 2 para tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e, atualmente, está sendo investigado em fase clínica 2 como uma terapia combinada contra uma variedade de tumores sólidos metastáticos (Marchetti, L.A., Kumawat, L.K., Mao, N., Stephens, J.C., Elmes, R.B.; *Chem*, 2019, 5(6), 1398-1485).

Comparação da Tecnologia com Patentes Existentes

[9] **Patente WO2019207604 A1**– *Tacrine Derivatives Targeting NMDA Receptor, Acetylcholine Esterase, Butyrylcholine and Beta-Secretase Activity*. Data:31/10/2019.

[10] A presente patente diz respeito à síntese de moléculas derivadas do fármaco tacrina para o tratamento da doença de Alzheimer. Através de substituições na porção aromática e alifática do núcleo tacrina, foram obtidas moléculas inibidoras de colinesterases mais potentes que a tacrina e com propriedades biológicas adicionais, como antagonismo do receptor de NMDA e inibição da enzima β -secretase, uma enzima associada à agregação de proteínas β -amilóide. Os compostos apresentaram um IC_{50} para a inibição da AChE entre 10 nM e 200 nM e para inibição da BuChE entre 0,5 mM e 20 mM. Além disso, alguns compostos apresentaram uma citotoxicidade reduzida quando comparados à tacrina.

[11] No caso da patente em análise, a abordagem empregada consistiu em realizar alterações na estrutura do fármaco tacrina a fim de obter diferentes propriedades biológicas, bem como uma potenciação de inibição enzimática. Isso se deu sem o emprego da estratégia de dupla interação enzimática. Os híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico sintetizados por nosso grupo de pesquisa apresentaram uma potência de inibição para a AChE na faixa de 0,03 nM a 1,5 nM por conta da dupla interação enzimática, além de serem seletivos para essa enzima.

[12] Patente WO2014206877 A1– *Multi-Target Drug Compounds for the Treatment of Neurodegenerative Disorders*. Data: 31/12/2014

[13] A invenção aborda a síntese de moléculas híbridas contendo os núcleos derivados da tacrina ou da huprina Y e levetiracetam, um fármaco utilizado no tratamento da epilepsia. Os dois núcleos farmacofóricos foram unidos através de cadeias espaçadoras metilênicas, onde o número de carbonos variou entre 2 e 15. Os compostos obtidos apresentaram inibição das enzimas colinesterases em modelos *ex vivo*, bem como foram capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. A patente não apresenta valores de IC_{50} para ensaios *in vitro*. Alguns compostos diminuíram a agregação de proteínas β -amilóide e a concentração de astrócitos e microglias (células relacionadas a processos neuroinflamatórios). A patente também apresenta o modo de

preparação das moléculas, bem como formulações contendo as moléculas como princípio ativo.

[14] A invenção desenvolvida por nosso grupo de pesquisa apresenta a obtenção de novos híbridos onde um dos núcleos se baseia em derivados do ácido esquárico, em contrapartida ao núcleo levetiracetam utilizado na patente em análise. O núcleo esquárico pode fornecer diferentes interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da enzima, além de possibilitar a síntese de compostos mais complexos de forma simples e com bons rendimentos. Além disso, a magnitude dos valores de atividade anticolinesterásica dos compostos inéditos desenvolvidos em nossa pesquisa viabilizam o seu uso terapêutico.

[15] Patente WO2006080043 A2(IL184849 D0; JP2008528573 A; EA200701584 A1)– *Organic Compounds Useful for the Treatment of Alzheimer's Disease, their Use and Method of Preparation*. Data: 03/08/2006.

[16] A patente internacional trata da síntese e avaliação biológica de híbridos baseados nos núcleos derivados da tacrina e do ácido lipoico, um ácido carboxílico produzido no corpo humano que apresenta propriedade antioxidante. Os híbridos mostrados como exemplo na patente apresentaram potência de inibição das enzimas colinesterases em testes *in vitro*, sendo o IC₅₀ para a AChE na faixa de 0,230 nM a 232 nM. O híbrido mais ativo da série apresenta o núcleo tacrina clorado na posição seis e grupo espaçador de três carbonos. Além disso, esse composto foi capaz de inibir a agregação de proteínas β-amiloide induzida pela AChE e inibir a enzima β-secretase na faixa de nanomolar. Foi mostrado também que o composto não altera a viabilidade celular de células SH-SY5Y nas concentrações entre 0,1 μM e 50 μM e possui atividade antioxidante em concentrações maiores que 5 μM. Os híbridos submetidos a testes *in vivo* em camundongos não foram capazes de recuperar completamente a deficiência colinérgica.

[17] Os híbridos tacrina-ácido lipoico apresentaram um rendimento entre 30 % e 40% e foram obtidos através da reação das *N*-alquilaminotacrininas com o

ácido lipoico, na presença de um agente de acoplamento. Os híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico sintetizados por nosso grupo de pesquisa apresentaram bons rendimentos entre 71% e 99%, sem a necessidade do uso de catalisadores ou reagentes adicionais. Os compostos da patente em análise apresentaram valores de IC₅₀ na faixa de nanomolar, sendo a maioria dos compostos mais seletivos para a enzima BuChE. Os compostos obtidos em nosso trabalho mostraram-se mais seletivos para a enzima AChE. Essa última é o alvo terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer em seu estágio inicial, ao passo que a BuChE passa a ser alvo em estágios mais avançados da doença.

[18] Patente BR102017027609-0 A2– *Molécula Híbrida Contendo Núcleos Tacrina e Derivados de Carboidratos, Composição Farmacêutica, Processo de Síntese e seus Usos*. Data: 09/07/2019

[19] O trabalho teve como objetivo a síntese e avaliação biológica de novas moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina e carboidratos ou seus derivados, separados por cadeias espaçadoras metilênicas. Para a obtenção desses compostos, foi realizada uma reação dessubstituição nucleofílica entre as *N*-alquilaminotacrinas e os derivados tosilados de carboidratos. Os híbridos obtidos foram capazes de inibir as enzimas colinesterases na escala de baixo nanomolar, com IC₅₀ para a enzima AChE entre 0,669 nM e 75,0 nM.

[20] O primeiro diferencial entre a patente analisada e o presente invento se dá no núcleo ligado à tacrina, que é derivado de carboidratos. Os derivados de carboidratos tosilados foram obtidos através de duas ou três etapas reacionais, dependendo do carboidrato utilizado. O ácido esquárico, no entanto, pode ser funcionalizado em apenas uma etapa reacional, apresentando uma boa reatividade frente a diferentes nucleófilos. Por conta disso, o núcleo esquárico possibilita a síntese de compostos mais complexos de forma simples e com bons rendimentos. Além disso, a magnitude dos valores de atividade anticolinesterásica dos compostos desenvolvidos em nossa pesquisa viabilizam o seu uso terapêutico.

[21] Patente WO2018083241A1 (US20190292160 A1; EP3535259 A1; TW201819362 A; UY37466 A) *Substituted N-Hydroxyamidino heterocycles as Modulators of Indoleamine 2,3-Dioxygenase*. Data: 11/05/2018

[22] A presente invenção refere-se a novos compostos que atuam como inibidores da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO1), bem como aos seus usos na prevenção e tratamento de doenças relacionadas a ela. Como exemplo de doenças relacionadas a IDO1, pode-se citar: câncer, infecções virais, depressão, doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, entre outras doenças. Alguns compostos reportados na patente em análise são derivados do ácido esquárico e tiveram potência de inibição frente à enzima IDO1 na faixa de baixo nanomolar.

[23] O principal diferencial entre os compostos propostos na patente em análise e dos híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico constitui na avaliação das moléculas frente às enzimas colinesterases. Os compostos não foram testados para a inibição das enzimas colinesterases, ao passo que os híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico apresentaram valores de IC₅₀ na faixa de baixo nanomolar.

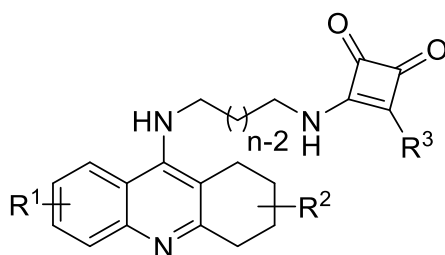
[24] Patente WO2019036374 A1 (US20190047947 A1; AU2018318075 A1; CN111225900 A; EP3668832 A1; KR20200037857 A; CA3072671 A1) *-3,4-disubstituted 3-cyclobutene-1,2-diones and Use Thereof*. Data: 21/02/2019

[25] A inovação se refere à obtenção de compostos derivados do ácido esquárico que atuam como antagonistas do receptor de quimiocina do tipo CC 6 (CCR6). Os compostos sintetizados se mostraram úteis para o tratamento de uma variedade de doenças relacionado à inibição do receptor CCR6, incluindo doenças de pele inflamatórias, doenças autoimunes e doenças inflamatórias oculares, como artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença de Sjögren, entre outras.

Sumário da Invenção

[26] A presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir de novas moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina, ácido esquárico e/ou derivados do ácido esquárico, separados por cadeias espaçadoras metilênicas, obtidos via reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*.

[27] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta moléculas híbridas com a seguinte estrutura:



em que:

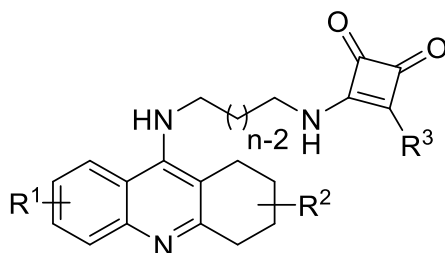
-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[28] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende moléculas híbridas com a seguinte estrutura:



em que:

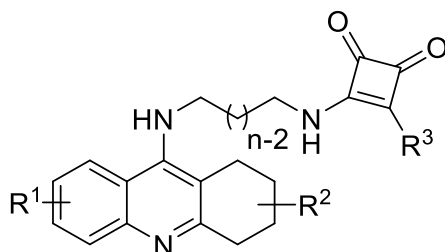
-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de "n" varia entre 1 e 20.

[29] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta um processo de síntese de moléculas híbridas, via reação de substituição nucleofílica, que possuem a seguinte estrutura:



em que:

-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de

elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

- R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[30] Em um quarto objeto, a presente invenção apresenta o uso das ditas moléculas híbridas para inibir as enzimas colinesterases.

[31] Em um quinto objeto, a presente invenção apresenta o uso das ditas moléculas híbridas na preparação de um medicamento para tratar a doença de Alzheimer.

[32] O conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados são as moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina e esquárico, separados por cadeias espaçadoras metilênicas, via reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*.

[33] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[34] Na Figura 1, é apresentado o esquema reacional de hidrólise do neurotransmissor acetilcolina.

[35] Na Figura 2, são apresentados inibidores de colinesterases que já foram aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer.

[36] Na Figura 3, os compostos do tipo bis(n)-tacrina são mostrados, assim como sua dupla interação enzimática nos dois sítios da enzima.

[37] Na Figura 4, é mostrada a estrutura química do ácido esquárico e de seus derivados.

[38] Na Figura 5, são apresentados os esquemas reacionais para a síntese dos híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico.

[39] Na Figuras 6 e 7, são apresentados os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) para os compostos **1a** e **1b**, respectivamente.

[40] Nas Figuras 8, 9 10, são apresentados os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) e de ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para os compostos **2a**, **2b** e **3**, respectivamente.

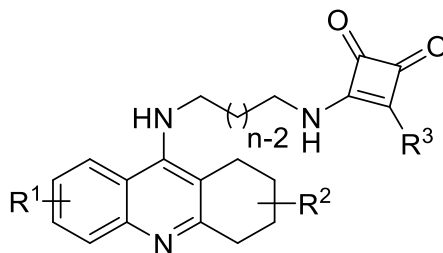
[41] Na Figura 11, são apresentados os esquemas reacionais para a síntese dos intermediários **5a-b** e **7**.

[42] Na Figura 12, são apresentados os resultados de docking do composto **1b** para a AChE (à esquerda, PDB 1ZGC) e para a BuChE (à direita, PDB 5K5E).

[43] Na Figura 13, são apresentados os resultados de docking do composto **2b** para a BuChE (PDB 5K5E).

Descrição Detalhada da Invenção

[44] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta moléculas híbridas com a seguinte estrutura:



em que:

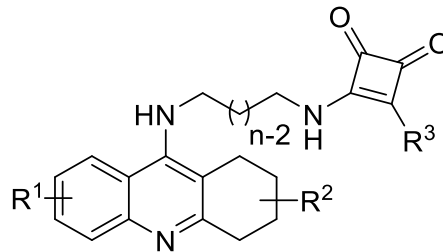
-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[45] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende moléculas híbridas coma seguinte estrutura:



em que:

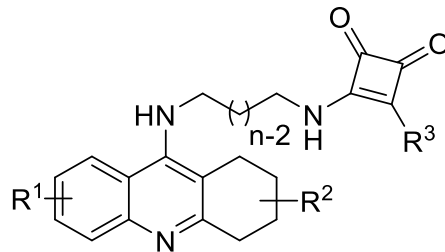
-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[46] Em um terceiro objeto, a presente invenção apresenta um processo de síntese de moléculas híbridas, via reação de substituição nucleofílica, que possuem a seguinte estrutura:



em que:

-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

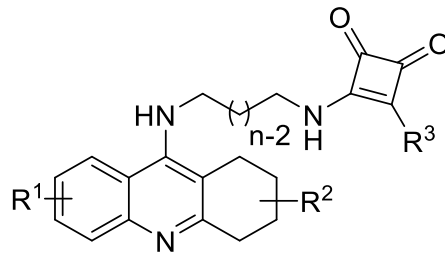
-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[47] Em um quarto objeto, a presente invenção apresenta o uso das ditas moléculas híbridas para inibir as enzimas colinesterases.

[48] Em um quinto objeto, a presente invenção apresenta o uso das ditas moléculas híbridas na preparação de um medicamento para tratar a doença de Alzheimer.

[49] Em uma concretização, a presente invenção apresenta as ditas moléculas híbridas com a seguinte estrutura:



em que:

-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

-R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de “n” varia entre 1 e 20.

[50] Em uma concretização, a presente invenção apresenta as ditas moléculas híbridas em que as ditas moléculas inibem enzimas colinesterases.

[51] Em uma concretização, a presente invenção apresenta as ditas moléculas híbridas para serem utilizadas na preparação de um medicamento para tratar a doença de Alzheimer.

[52] Em uma concretização, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende as ditas moléculas híbridas capaz de inibir as enzimas colinesterases em baixa concentração (IC₅₀ < 2 nM para AChE).

[53] Em uma concretização, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende as ditas moléculas híbridas para serem utilizadas na preparação de um medicamento para tratar a doença de Alzheimer.

[54] Em uma concretização, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende as ditas moléculas híbridas, em que a composição farmacêutica compreende um veículo farmaceuticamente aceitável.

[55] Em uma concretização, a presente invenção apresenta um processo de síntese de moléculas híbridas, em que o processo envolve uma reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*.

[56] Em uma concretização, a presente invenção apresenta um processo de síntese de moléculas híbridas em um solvente selecionado entre etanol, água, clorofórmio, tolueno, dimetilformamida (DMF) e tetraidrofurano (THF).

[57] A composição farmacêutica, em um veículo farmaceuticamente aceitável, poderia auxiliar no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

[58] Exemplos de Compostos da Invenção

[59] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma. Os núcleos tacrina e esquárico foram escolhidos para a síntese de novos híbridos tacrina-derivados do ácido esquárico com o objetivo de agregar novas interações enzima-substrato, assim como agregar em um mesmo composto diferentes grupos farmacofóricos bioativos.

[60] Descreve-se na Figura 11a o processo de obtenção dos intermediários *N*-alquilaminotacrinas (**5a-b**), via reação de substituição nucleofílica aromática entre as 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas e as 1,*n*-alcanodiaminas, na presença de KI como catalisador e *n*-pentanol como solvente, conforme protocolo da literatura (Luo, W.; Li, Y. P.; He, Y.; Huang, S. L.; Tan, J. H.; Ou, T. M.; Li, D.; Gu, L. Q.; Huang, Z. S., *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 763).

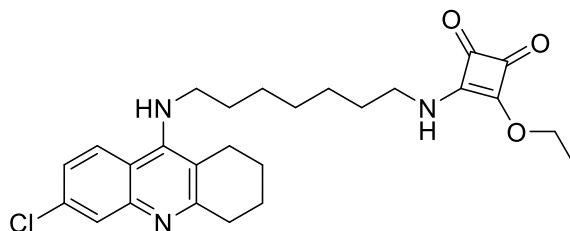
[61] Descreve-se na Figura 11b o processo de obtenção do intermediário dietilesquarato (**7**), via reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso* entre o ácido esquárico e o etanol, conforme protocolo da literatura (Mejuch, T., Garivet,

G.,Hofer, W., Kaiser, N.,Fansa, E. K.; Ehrt, C., Koch, O.,Baumann, M., Ziegler, S.,Wittinghofer, A.,Waldmann, H.,*Angew. Chem., Int. Ed.*,2017, 56, 6181).

[62] Processo de Preparo dos Compostos 1a-b

[63] Em um balão de fundo redondo equipado com um agitador magnético, o dietilesquarato (**7**) (95 mg, 0,56 mmol) foi solubilizado em EtOH anidro (2,5 mL) e uma solução da amina apropriada **5** (185 mg, 0,56 mmol) em EtOH (2,5 mL) foi adicionada gota a gota a 0 °C. A solução resultante foi agitada sob atmosfera inerte a 50 °C por 48 h. Após, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, empregando uma mistura de CH₂Cl₂:MeOH (98:02, gradiente) como eluente. Os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos adequados e alguns exemplos representativos estão mostrados na Figura 5a.

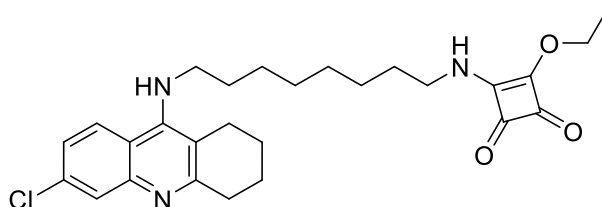
[64] Exemplo 1:Composto 1a



[65] Sólido amarelado (71% de rendimento); ponto de fusão: 66-68 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3348, 3249, 2930, 2857, 1803, 1705, 1619, 1423, 1331, 1082, 872, 813, 767, 721, 668, 590; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 – 7,85 (m, 2H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 6,88 (sl, 1H); 5,98 (sl, 1H); 4,77 (q, 2H; J = 7,0 Hz); 4,16 (sl, 1H); 3,66 – 3,41 (m, 4H); 3,08 – 3,00 (m, 2H); 2,69 – 2,63 (m, 2H); 1,96 – 1,86 (m, 4H); 1,70 – 1,54 (m, 4H); 1,45 (t; 3H; J = 7,0 Hz); 1,41 – 1,32 (m, 6H); RMN ¹³C (101 MHz; CDCl₃) δ 189,5; 182,6; 177,2; 172,5; 157,4; 152,0; 145,6; 135,1; 125,1; 125,0; 124,5; 117,2; 114,5; 69,5; 49,0; 44,6; 32,4; 31,3; 30,2;

28,6; 26,6; 26,1; 24,4; 22,6; 22,0; 15,8; HRMS-ESI m/z , observado: 470,2201; $C_{26}H_{33}ClN_3O_3$ [M-H]⁺ calculado: 470,2205.

[66] Exemplo 2: Composto 1b



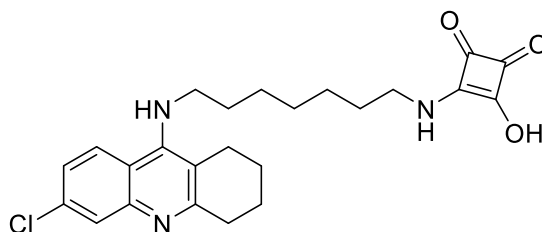
[67] Espuma amarelada (80% de rendimento); IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3370, 3265, 2924, 2852, 1803, 1711, 1613, 1429, 1337, 1082, 983, 944, 865, 813, 714, 675, 583; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.89 (m, 2H); 7,29 – 7,25 (m, 1H); 6,56 (sl, 1H); 5.84 (sl, 1H); 4,77 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 4,11 (sl, 1H); 3,68 – 3,37 (m, 4H); 3,08 – 2,99 (m, 2H); 2,70 – 2,62 (m, 2H); 1,96 – 1,89 (m, 4H); 1,70 – 1,62 (m, 2H); 1,61 – 1,52 (m, 2H); 1,45 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,40 – 1,26 (m, 8H); RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 189,5; 182,7; 177,3; 172,5; 157,7; 152,0; 145,9; 135,0; 125,5; 125,0; 124,6; 117,4; 114,6; 69,6; 49,2; 44,8; 32,7; 31,5; 30,4; 29,0; 28,9; 26,6; 26,1; 24,4; 22,7; 22,1; 15,9; HRMS-ESI m/z , observado: 484,2367; $C_{27}H_{35}ClN_3O_3$ [M-H]⁺ calculado: 484,2361.

[68] Processo de Preparo dos Compostos 2a-b

[69] O composto **1** apropriado (131 mg, 0,29 mmol) foi suspenso em uma solução de NaOH (29 mg, 0,72 mmol) em água (2,5 mL) e etanol (0,5 mL). O sistema foi conectado a um condensador de refluxo e a mistura foi agitada à temperatura de 90 °C por 3 horas. A solução resultante foi resfriada à temperatura ambiente e acidificada com uma solução aquosa de HCl 10%. O precipitado formado foi lavado com pequenas porções de água destilada gelada e seco sob alto vácuo. Os produtos foram caracterizados por métodos

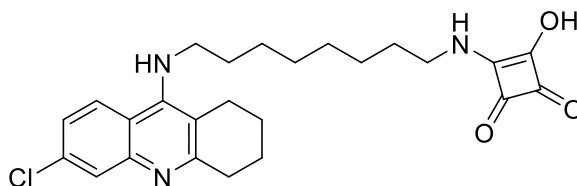
espectroscópicos adequados e alguns exemplos representativos estão mostrados na Figura 5b.

[70] Exemplo 3: Composto 2a



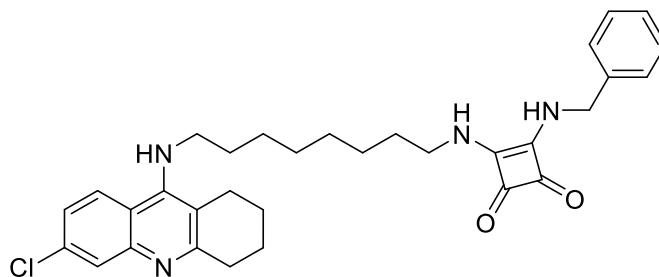
[71] Sólido marrom (90% de rendimento); ponto de fusão: 113-115 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3411, 3286, 2932, 2850, 1788, 1705, 1642, 1572, 1427, 1358, 1226, 1087, 928, 886, 824, 768, 727, 685, 622, 539; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, 1H; $J = 9,3$ Hz); 7,90 (sl, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,59 (d, 1H; $J = 9,2$ Hz); 7,48 (sl, 1H); 3,82 (q, 2H; $J = 5,8$ Hz); 3,40 – 3,34 (m, 2H); 2,99 – 2,93 (m, 2H); 2,65 – 2,60 (m, 2H); 1,86 – 1,78 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,37 – 1,20 (m, 6H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 196,3; 192,2; 186,8; 178,4; 155,3; 150,9; 138,6; 137,0; 127,6; 125,2; 117,9; 113,9; 111,6; 47,2; 42,8; 30,6; 29,6; 28,0; 27,9; 26,0; 25,6; 23,8; 21,3; 20,2; HRMS-ESI m/z , observado: 442,1883; $C_{24}H_{29}ClN_3O_3$ [M-H] $^+$ calculado: 442,1892.

[72] Exemplo 4: Composto 2b



[73] Sólido marrom (99% de rendimento); ponto de fusão: 146-148 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3425, 3272, 2925, 2856, 1794, 1697, 1635, 1587, 1531, 1427, 1350, 1253, 1094, 914, 879, 816, 719, 678, 615; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (dd, 1H, $J = 9,1, 4,0$ Hz); 7,99 – 7,81 (m, 2H); 7,74 – 7,48 (m, 2H); 3,86 – 3,76 (m, 2H); 3,38 (q, 2H; J 6,0 Hz); 3,09 – 2,84 (m, 2H); 2,72 – 2,55 (m, 2H); 1,89 – 1,78 (m, 4H); 1,77 – 1,60 (m, 2H); 1,59 – 1,36 (m, 2H); 1,37 – 1,11 (m, 8H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 196,7; 192,0; 187,0; 178,5; 155,8; 151,4; 139,0; 137,4; 128,0; 125,6; 118,3; 114,4; 112,0; 47,7; 43,4; 31,1; 30,0; 28,8 (2C); 28,4; 26,4; 26,1; 24,3; 21,8; 20,7; HRMS-ESI m/z , observado: 456,2030; $C_{25}H_{31}ClN_3O_3$ [M-H] $^+$ calculado: 456,2048.

[74] Exemplo 5: Composto 3



[75] Em um balão reacional, foram adicionados o composto **1** apropriado (0,20 mmol) e o etanol absoluto (2 mL). Após completa solubilização, a benzilamina foi adicionada (0,22 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação e atmosfera inerte por 18h, a 50°C. Após o término da reação, o composto **3** foi obtido puro após lavagens com etanol. Os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos adequados e alguns exemplos representativos estão mostrados na Figura 5c.

[76] Sólido branco (71 % de rendimento); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,80 – 7,54 (m, 2H); 7,39 – 7,25 (m, 7H); 5,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H); 4,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); 3,50 – 3,38 (m, 4H); 2,89 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,68 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H); 1,84 – 1,76 (m, 4H); 1,57 – 1,50 (m, 2H); 1,49 – 1,42 (m, 2H); 1,27 – 1,19 (m, 8H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 183,0;

182,8; 168,4; 167,8; 159,7; 151,0; 148,0; 139,5; 132,9; 129,1; 128,0; 127,9; 127,1; 125,9; 123,8; 119,0; 116,3; 48,3; 47,2; 43,8; 34,0; 31,1; 30,9; 29,1; 29,0; 26,6; 26,2; 25,5; 23,0; 22,8. HRMS-ESI m/z , observado: 545,2668; $C_{32}H_{38}ClN_4O_2[M-H]^+$ calculado: 545,2678.

[77] Avaliação de Inibição das Enzimas Colinesterases AChE e BuChE

[78] A atividade frente as enzimas colinesterases foi determinada pelo método colorimétrico de Ellman et al. (Ellman; G. L. *ArchBiochemBiophys*, **1959**, 82, 70). O sistema continha: 20 μ L de tampão fosfato de potássio (pH 7,4), 20 μ L de uma solução de 10 mM de DTNB (5,5'-Dithiobis-(2-Nitrobenzoic Acid)), 20 μ L da amostra (12-20 μ g de proteína de eritrócitos humanos ou plasma) e 130 μ L de água destilada. As amostras foram pré-incubadas por 30 minutos (25 °C) na presença de 0,1% de DMSO (controle) ou inibidor (compostos testados). A reação foi iniciada pela adição de 10 μ L de uma solução 8 mM de acetilcolina e foi acompanhada por 30 minutos utilizando um leitor de placas Spectra Max (Molecular Devices, CA, EUA) no comprimento de onda de 415 nM. O valor de IC₅₀ foi calculado através da equação da reta obtida do gráfico de Dixon, que é um gráfico que correlaciona o inverso da velocidade da reação com concentração do inibidor, onde a concentração do inibidor varia e a concentração do substrato é mantida fixa (Dixon, M., *Biochem. J.*, 1953, 55, 170.; Punekar N.S., *ENZYMES: Catalysis, Kinetics and Mechanisms.*, Springer Pte Ltd. **2018**, 245-257).

[79] Os resultados obtidos para inibição das enzimas colinesterases AChE e BuChE encontram-se na Tabela 1.

[80] Tabela 1. Atividade biológica dos compostos descritos neste trabalho e do padrão de referência.

Entrada	Composto	IC ₅₀ (nM)		Razão IC ₅₀ BuChE/AChE
		AChE	BuChE	

1	1a	0,2 ± 0,1	n.a.	-
2	1b	0,03 ± 0,02	37,4 ± 9,37	1246
3	2a	1,5 ± 0,33	n.a.	-
4	2b	0,2 ± 0,05	612,8 ± 83,46	3064
5	3	0,1 ± 0,05	4,2 ± 1,07	42
6	Tacrina	0,8 ± 0,1	6,1 ± 1,91	7,6

n.a.: não ativo na concentração de 1 µM.

[81] Modelagem Molecular

[82] As estruturas tridimensionais dos compostos foram preparadas utilizando o programa Maestro. Isômeros, estados de protonação e tautômeros dos ligantes foram determinados utilizando a ferramenta LigPrep / Epik da Maestro em pH $7,0 \pm 0,4$ (Greenwood, J. R., Calkins, D., Sullivan, A. P., Shelley, J. C., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2010, 24, 591; Shelley, J. C., Cholleti, A., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Timlin, M. R., Uchimaya, M., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2007, 21, 681). As estruturas AChE e BuChE foram preparadas com a ferramenta Protein Preparation Wizard da Maestro (Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., Sherman, W., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2013, 27, 221). Os estados de protonação dos resíduos de aminoácidos foram determinados utilizando PROPKA33 em pH 7 (Olsson, M. H. M., Søndergaard, C. R., Rostkowski, M., Jensen, J. H., *J. Chem. Theory Comput.* 2011, 7, 525).

[83] Os experimentos de *docking* molecular foram realizados com o programa Glide, no modo de precisão padrão (SP) (Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., Shenkin, P. S., *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 1739), utilizando as estratégias de *ensemble* e *soft docking* para considerar a flexibilidade da proteína (Ferrari, A. M., Wei, B. Q., Costantino,

L., Shoichet, B. K., *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 5076; Guedes, I. A., Pereira, F. S. S., Dardenne, L. E., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9, 1089). Quatro conformações representativas da AChE foram selecionadas para a estratégia de *ensemble docking*, a fim de considerar as mudanças conformacionais significativas observadas principalmente no PAS (Bourne, Y., Taylor, P., Radić, Z., Marchot, P., *EMBO J.*, 2003, 22, 1; Johnson, G., Moore, S. W., *Curr. Pharm. Des.*, 2006, 12, 217). As conformações proteicas selecionadas neste trabalho foram 1ZGC (*Torpedo californica*, resolvido a 2,1 Å) (Haviv, H., Wong, D. M., Greenblatt, H. M., Carlier, P. R., Pang, Y.-P., Silman, I., Sussman, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 11029), 2CKM (*Torpedo californica*, resolvido a 2,1 Å) (Rydberg, E. H., Brumshtein, B., Greenblatt, H. M., Wong, D. M., Shaya, D., Williams, L. D., Carlier, P. R., Pang, Y.-P., Silman, I., Sussman, J. L., *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 5491), 1Q84 (*Mus musculus*, resolvido a 2,4 Å) (Bourne, Y., Kolb, H. C., Radić, Z., Sharpless, K. B., Taylor, P., Marchot, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, 101, 1449) e 4EY7 (*Homo sapiens*, resolvido em 2,4 Å) (Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., Franklin, M., Height, J. J., *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 10282). Quatro moléculas estruturais de água foram explicitamente consideradas. Para cada ligante, a posição de energia máxima foi selecionada de acordo com o valor mais baixo do Emodel. O modo de ligação com o GlideScore mais baixo entre as quatro estruturas representativas da AChE foi selecionado para cada composto. Para a BuChE, foi selecionada a conformação complexada com o inibidor 6QS (PDB 5K5E, *Homo sapiens*, resolvida a 2,8 Å) e três moléculas estruturais de água foram mantidas (Lopes, J. P. B., Silva, L., Ceschi, M. A., Lüdtkke, D. S., Zimmer, A. R., Ruaro, T. C., Dantas, R. F., de Salles, C. M. C., Silva-Jr., F. P., Senger, M. R., Barbosa, G., Lima, L. M., Guedes, I. A., Dardenne, L. E., *Med. Chem. Commun.*, 2019, 10, 2089; Lopes, J. P. B., Câmara, V. S., Russowsky, D., Nogara, P. A., da Rocha, J. B. T., Santos, F. S., Rodembusch, F. S., Ceschi, M. A., *J. Mol. Liq.*, 2019, 287, 110983; da Costa, J. S., Lopes, J. P. B., Russowsky, D., Petzhold, C. L., Borges, A. C. A., Ceschi, M. A., Konrath,

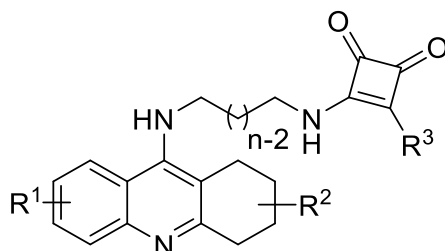
E., Batassini, C., Lunardi, P. S., Gonçalves, C. A. S., *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 62, 556).

[84] Todos os compostos avaliados foram previstos como inibidores da AChE na faixa de baixo nanomolar, com valores de GlideScore em torno de $-13,0 \text{ kcal mol}^{-1}$.

[85] O composto **1b** foi predito como o mais potente frente à enzima AChE. No sítio catalítico da AChE, esse composto exibiu interações típicas observadas para o núcleo tacrina, com os resíduos de aminoácidos Trp84 e Phe330. Foi previsto que o núcleo esquárico interage com a região do PAS da AChE, principalmente, por meio de duas ligações de hidrogênio com os resíduos Phe288 e Arg289 (Figura 12). Para a BuChE, as interações π -stacking e ligação de hidrogênio com o resíduo His438 típicas do núcleo tacrina são perdidas, por conta da presença do átomo de cloro. Esse átomo é responsável por interagir com uma região hidrofóbica específica, presente apenas na estrutura da AChE. Apesar da ausência dessas interações, foi previsto que a porção tacrina interage no fundo do sítio de ligação realizando interações T-stacking e cátion- π , principalmente com os resíduos Trp82 e His438 (Figura 12). Além disso, o grupo amino da cadeia espaçadora interage com o resíduo Ser287 ($2,95 \text{ \AA}$), localizado na mesma posição do resíduo Arg289 na estrutura da AChE.

Reivindicações

1. Molécula híbrida, **caracterizada por** possui estrutura geral:



em que:

-R¹ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS, SR ou outros grupos retiradores ou doadores de elétrons, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila.

- R² é selecionado, independentemente, entre os grupos H, alquila, arila ou alila;

- R³ é selecionado, independentemente, entre o grupo dos halogênios, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, HS ou SR, onde R é selecionado entre os grupos alquila, arila, alila, benzila ou propargila;

- O valor de "n" varia entre 1 e 20.

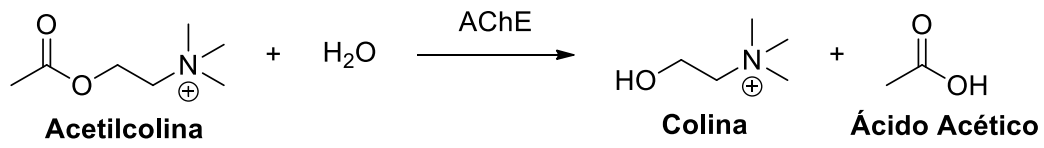
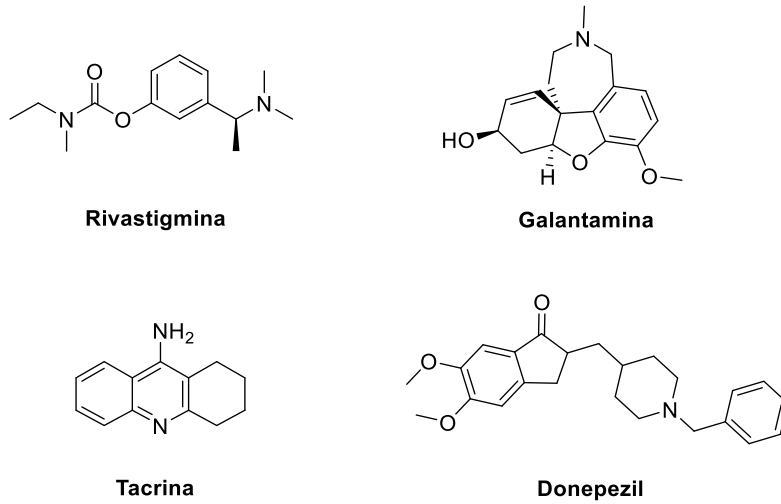
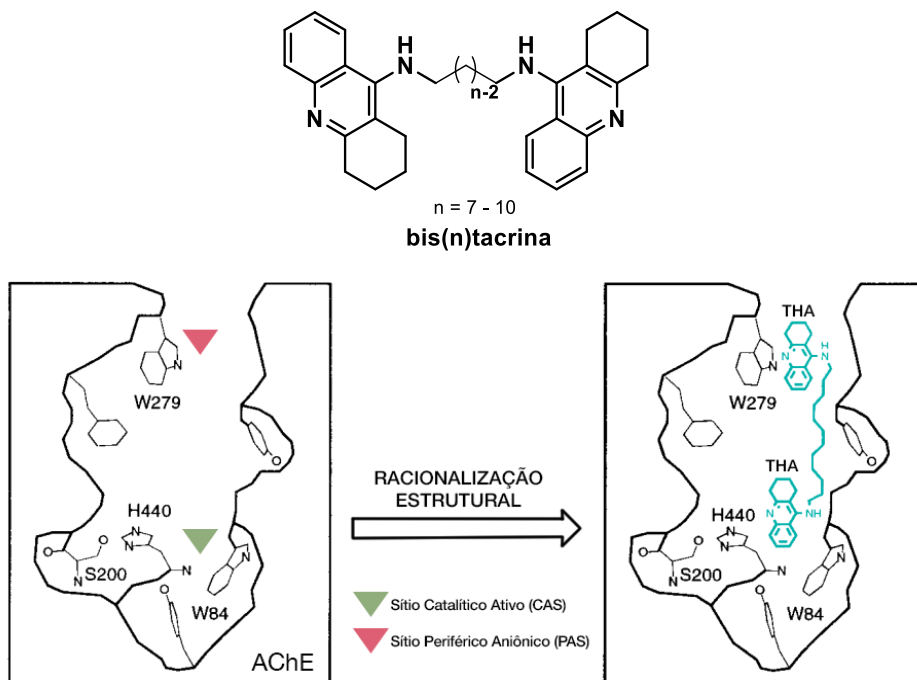
2. Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender uma molécula híbrida conforme definido na reivindicação 1.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada por** compreender um veículo farmacologicamente aceitável.

4. Processo de síntese de uma molécula híbrida conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado por** compreender uma reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*, realizada em um solvente selecionado entre etanol, água, clorofórmio, tolueno, dimetilformamida (DMF) e tetraidrofurano (THF).

5. Uso de uma molécula híbrida conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado por** ser inibidora das enzimas colinesterases.

6. Uso de uma molécula híbrida conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado por** ser para a preparação de um medicamento para tratar a Doença de Alzheimer.

Figuras**Figura 1****Figura 2****Figura 3**

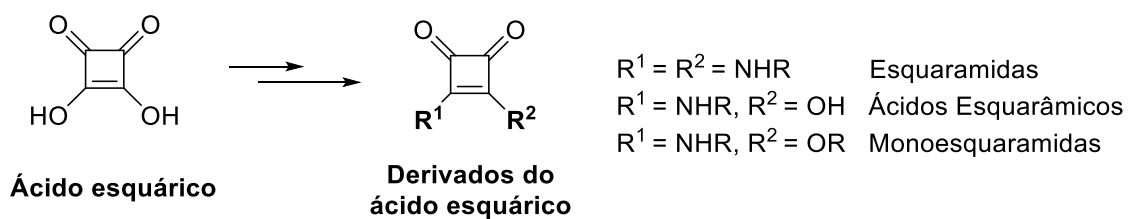
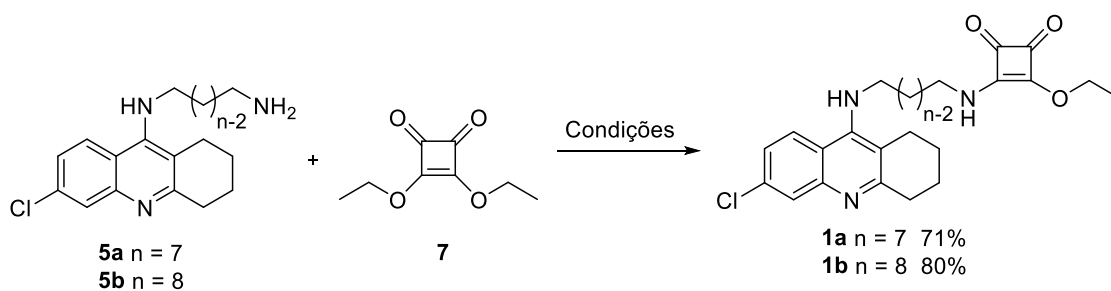
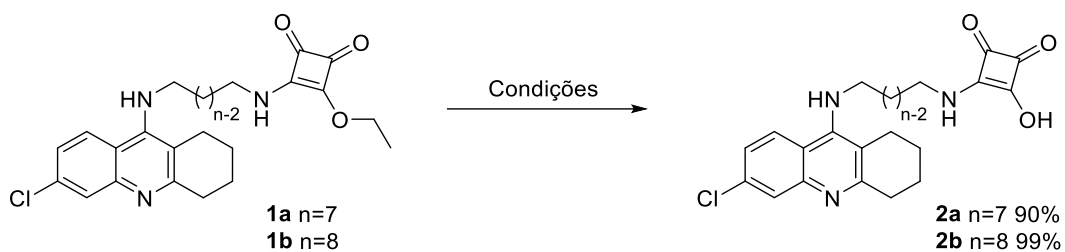


Figura 4

a)



b)



c)

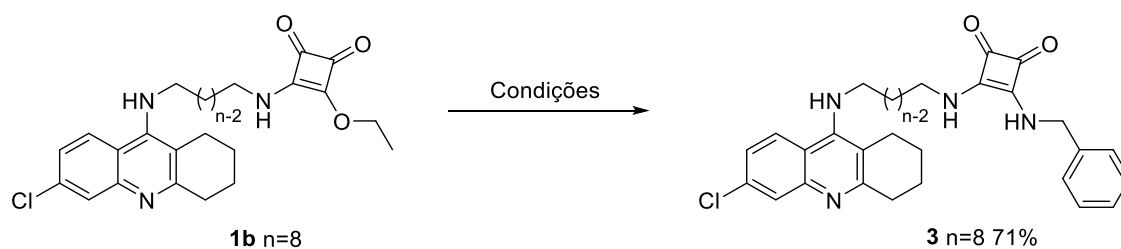


Figura 5

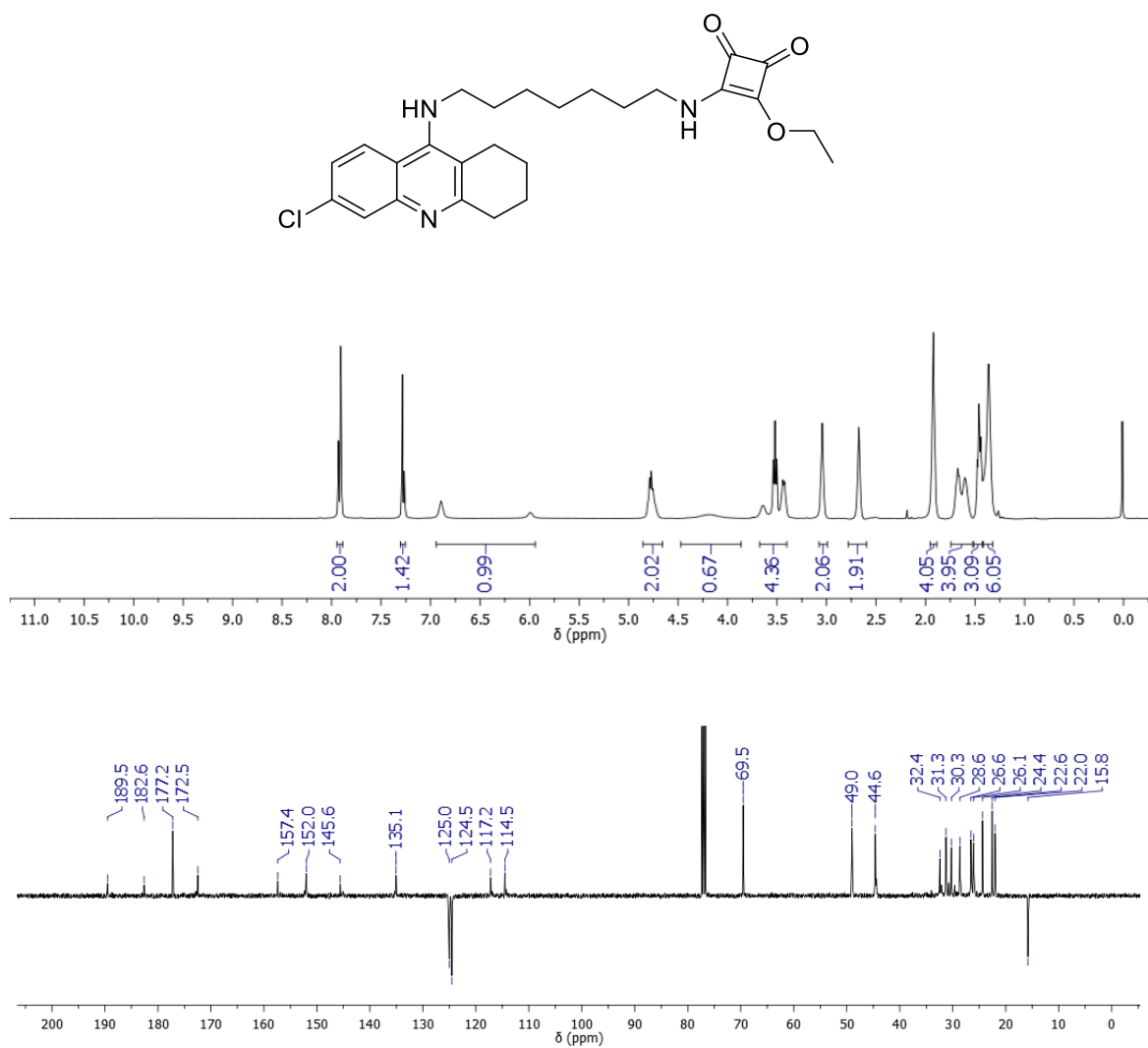


Figura 6

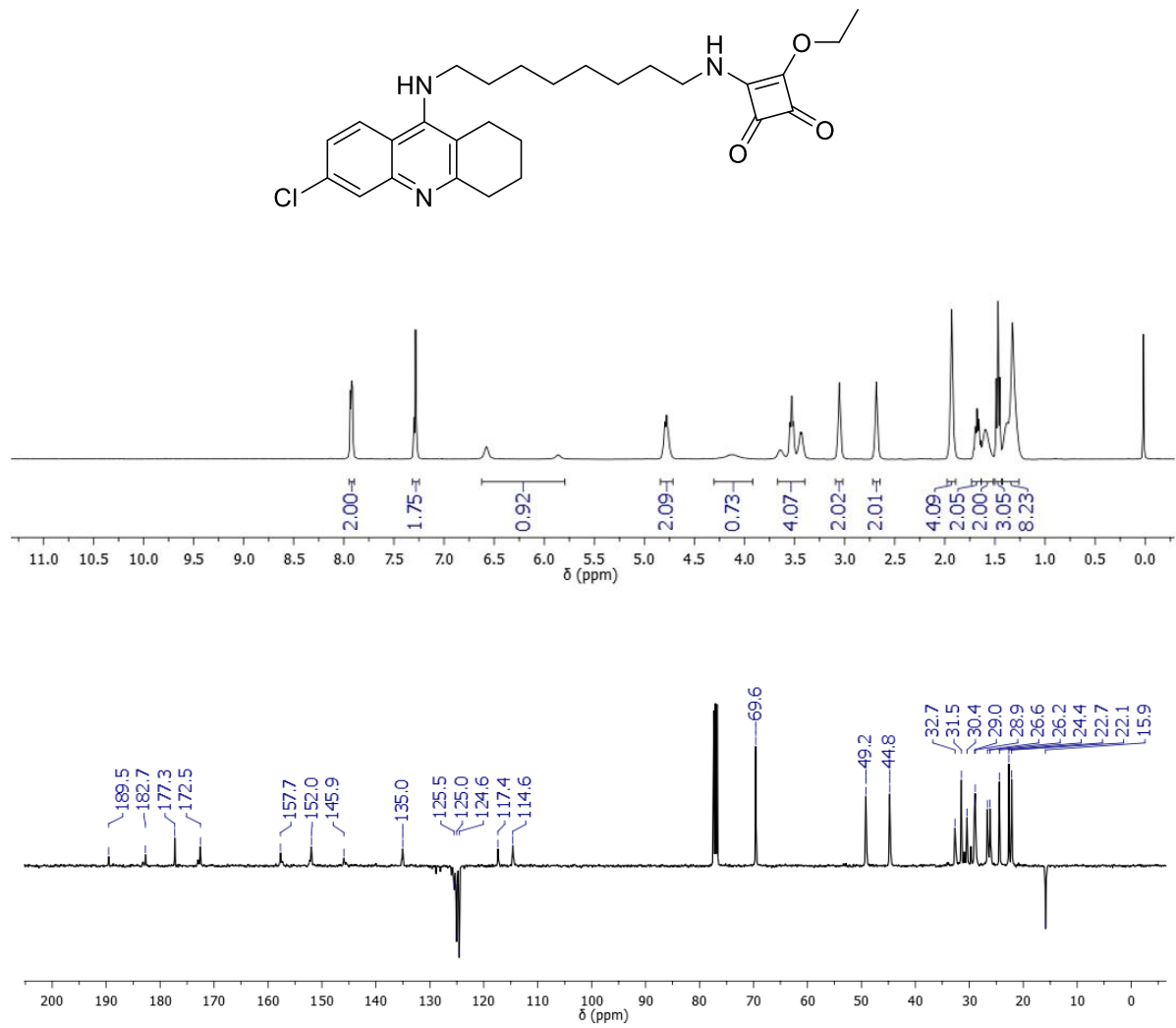


Figura 7

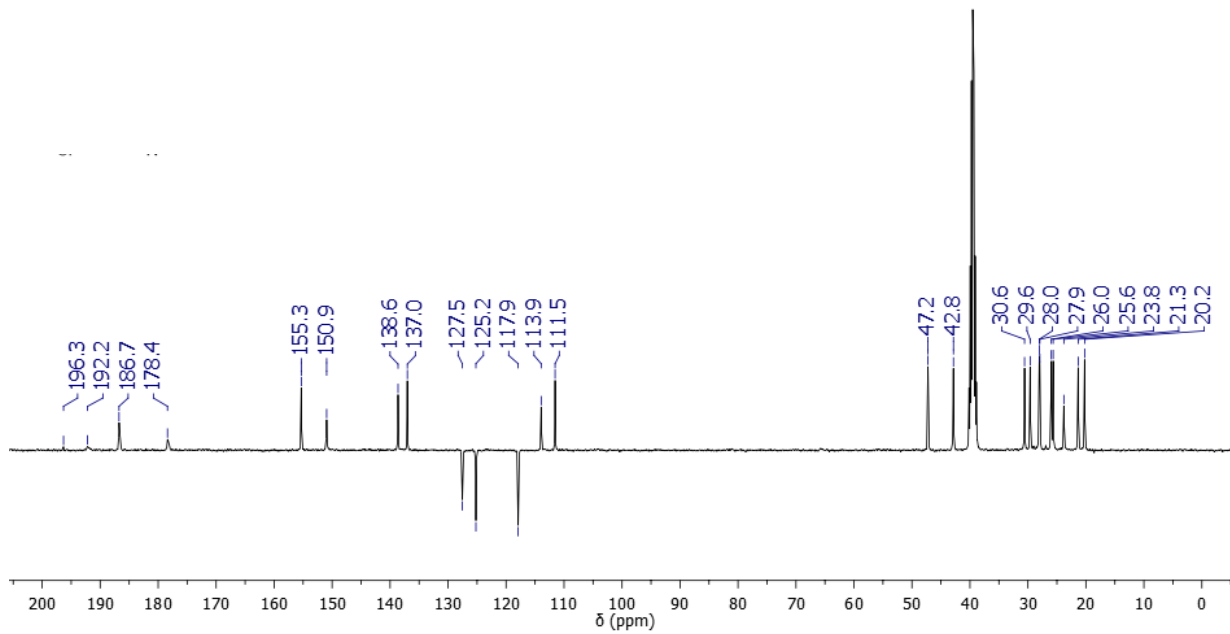
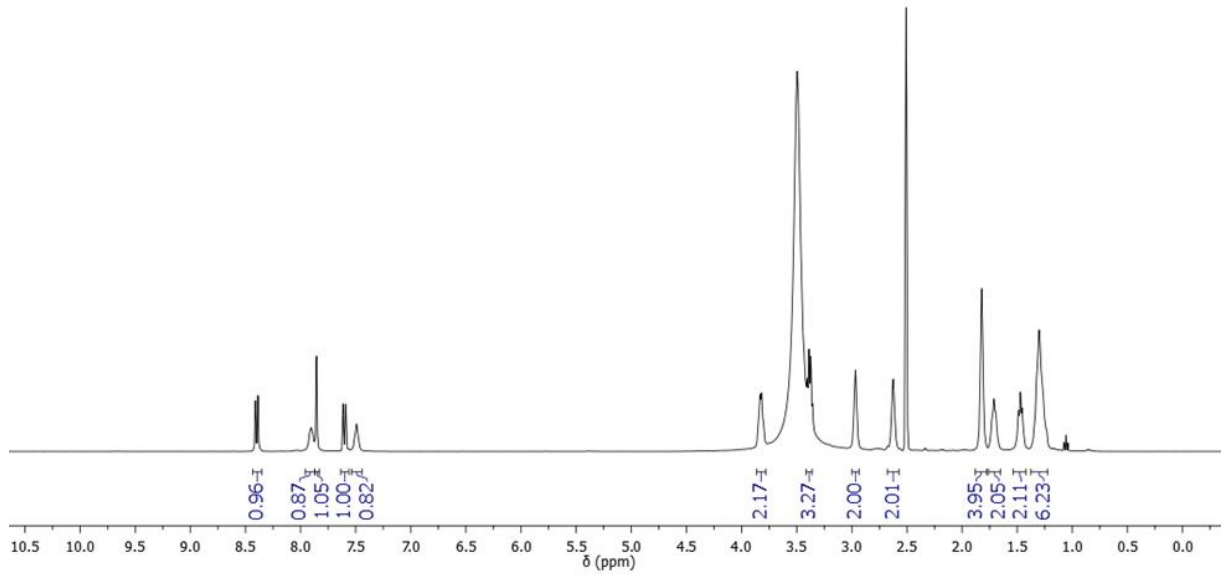
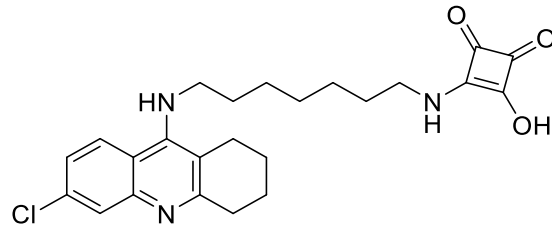


Figura 8

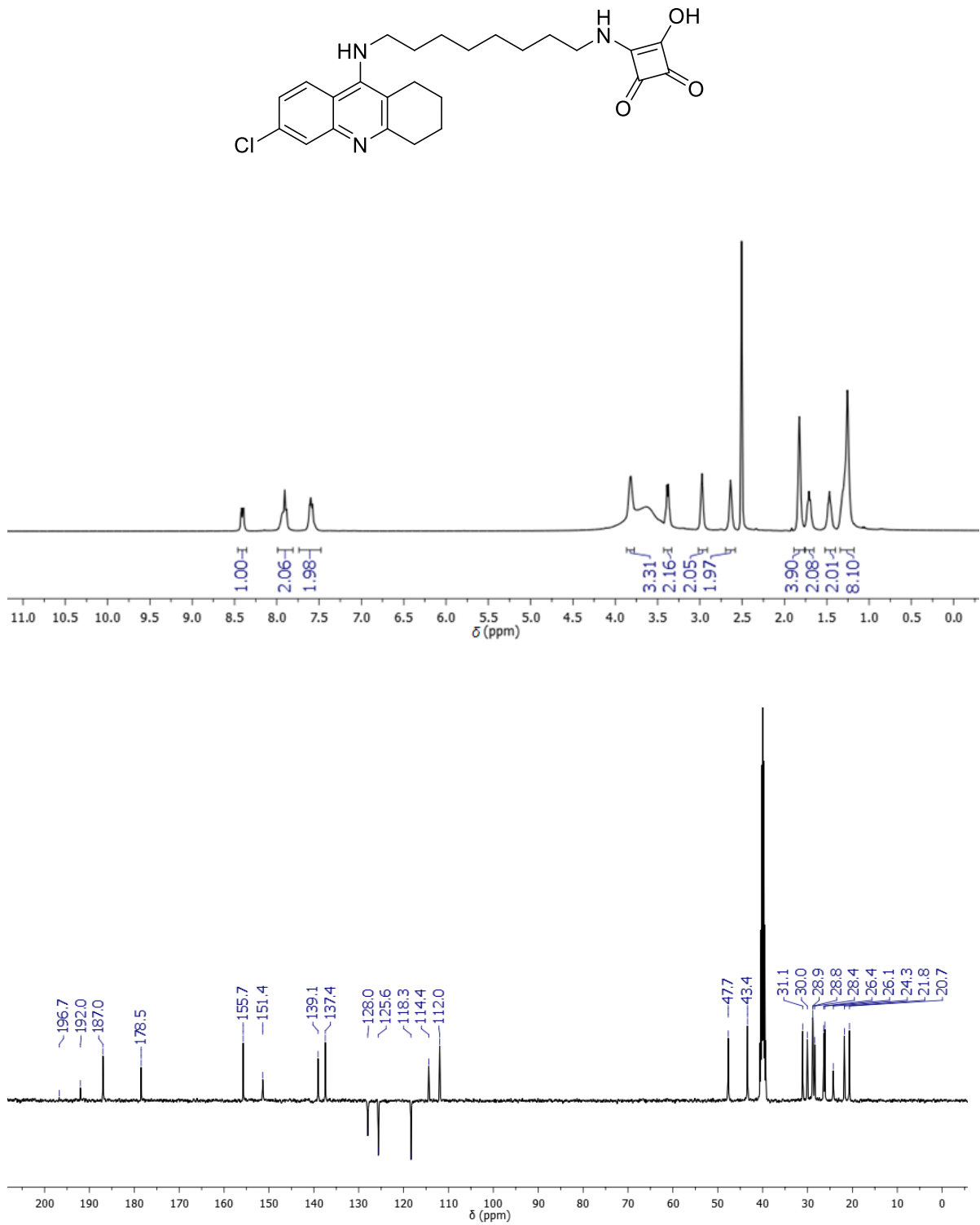


Figura 9

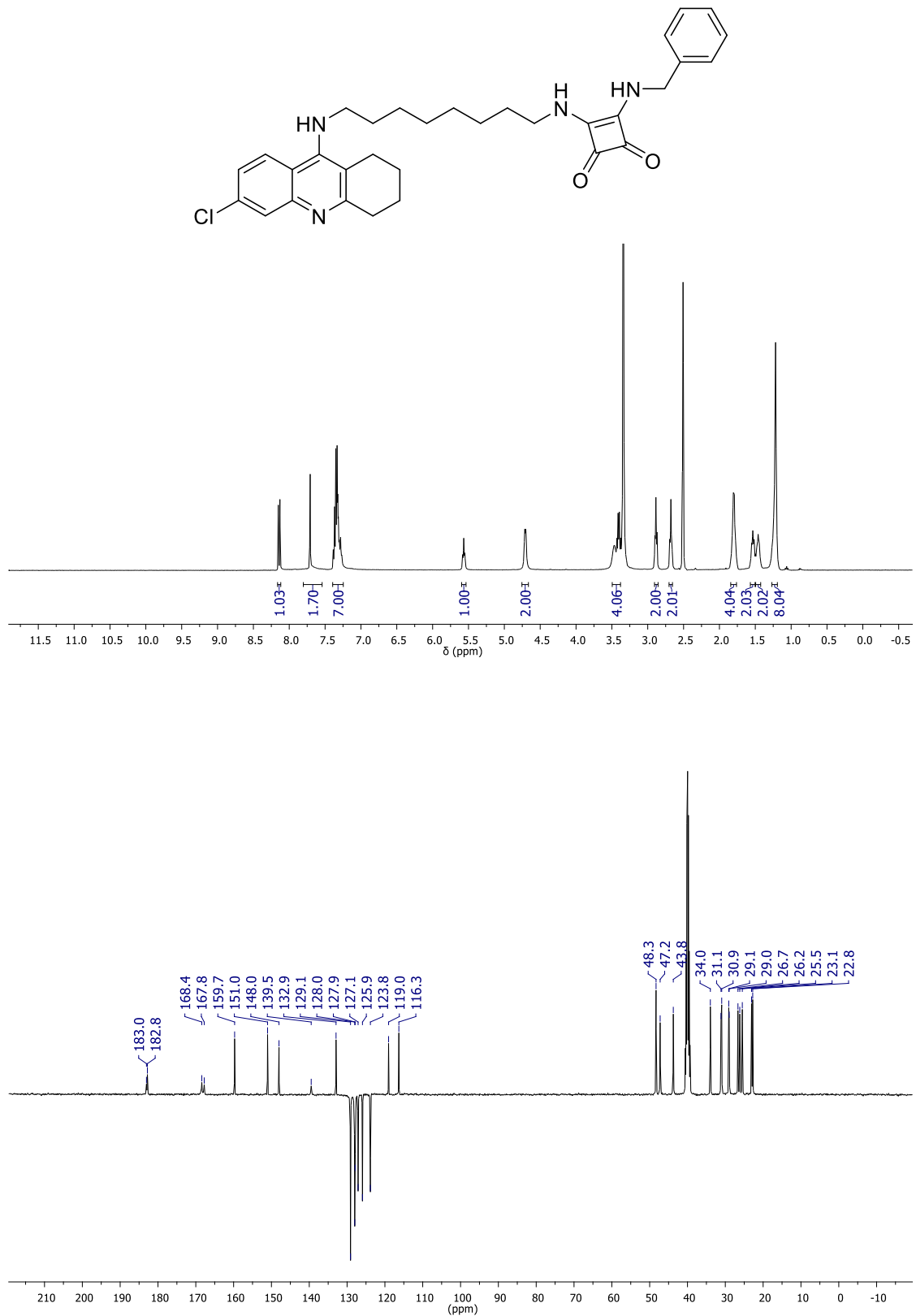


Figura 10

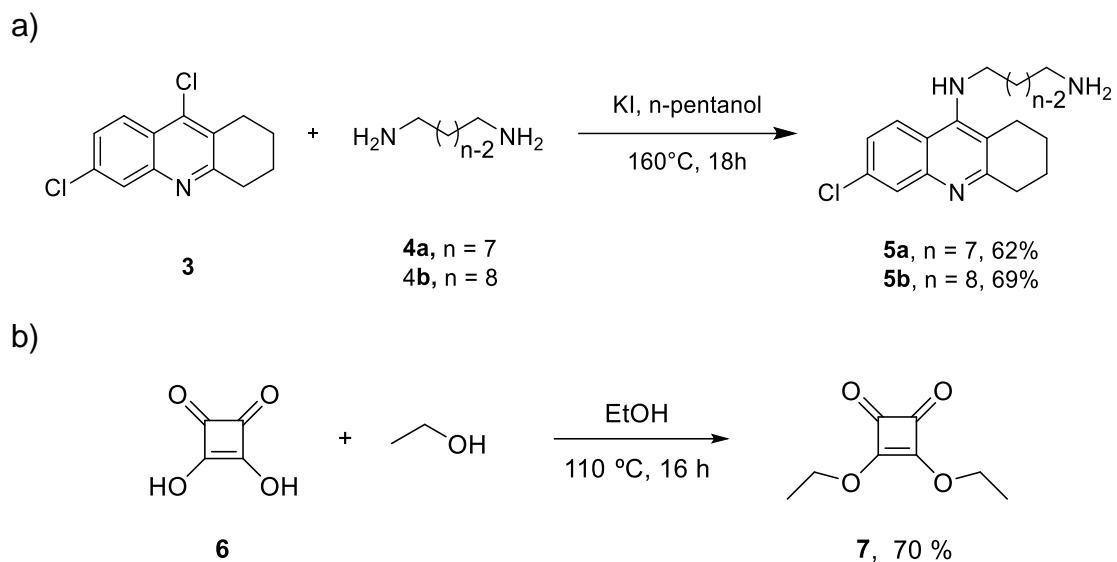


Figura 11

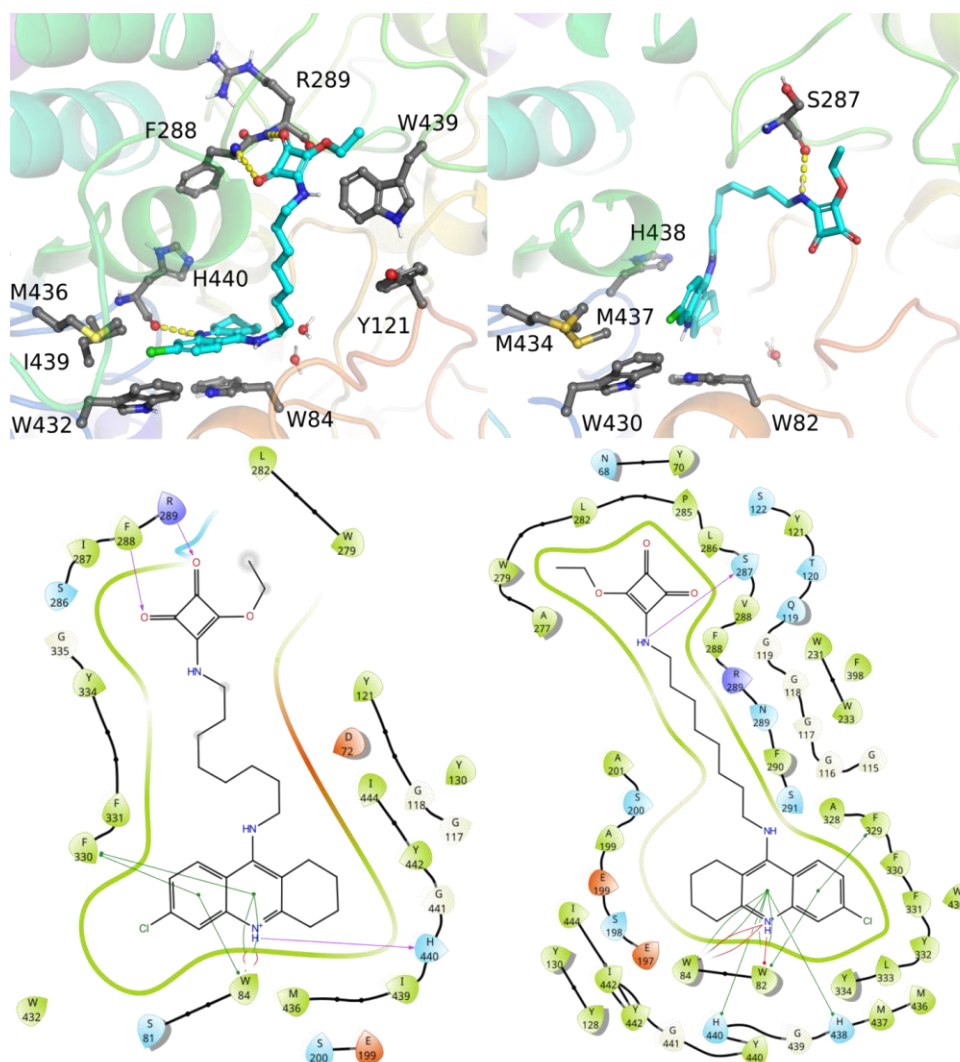


Figura 12

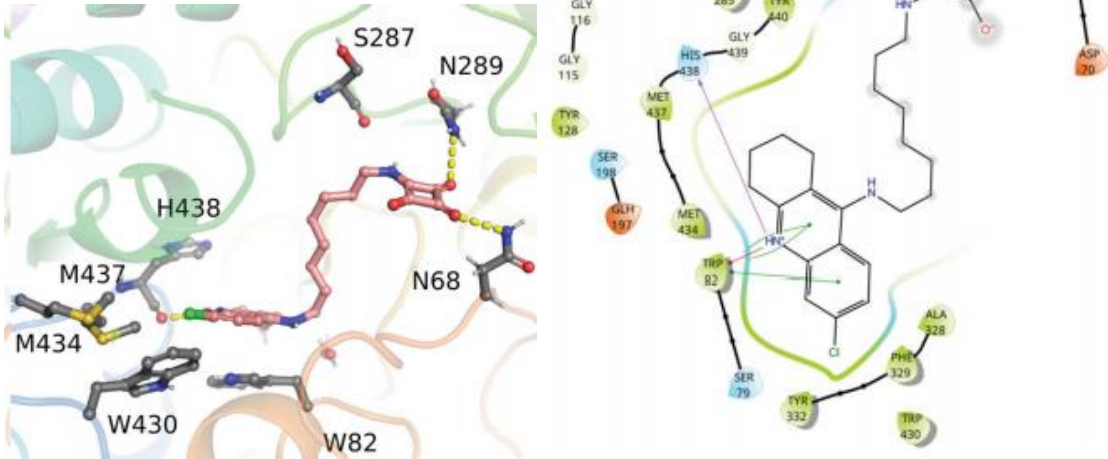


Figura 13

Resumo**MOLÉCULAS HÍBRIDAS CONTENDO NÚCLEOS TACRINA E ESQUÁRICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE SÍNTESE E SEUS USOS**

A presente invenção descreve moléculas híbridas baseadas nos núcleos tacrina, ácido esquárico e/ou derivados do ácido esquárico, separados por cadeias espaçadoras metilênicas, obtidos via reação de substituição nucleofílica do tipo *ipso*, uma composição farmacêutica compreendendo estas moléculas, um processo de síntese destas moléculas e seus usos. A presente invenção se situa nos campos da Química Medicinal, Farmacologia e Medicina.