



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014007606-9 A2

(22) Data do Depósito: 28/03/2014

(43) Data da Publicação: 12/04/2016

(RPI 2362)



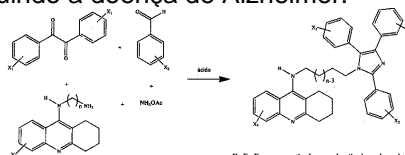
(54) **Título:** PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS CONTENDO OS NÚCLEOS TETRAIDROACRIDINA E IMIDAZOL 1,2,4,5-TETRASSUBSTITUÍDOS PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

(51) **Int. Cl.:** C07D 233/54; A61P 25/28

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

(72) **Inventor(es):** MARCO ANTÔNIO CESCHI, JESSÉ SOBIESKI DA COSTA, JOÃO PAULO BIZARRO LOPES, CESAR LIBERATO PETZHOLD, DENNIS RUSSOWSKY, CARLOS ALBERTO SARAIVA GONÇALVES, PAULA SANTANA LUNARDI, EDUARDO LUIS KONRATH, CRISTIANE BATASSINI, ANTÔNIO CÉSAR DE AMORIM BORGES

(57) **Resumo:** PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS CONTENDO OS NÚCLEOS TETRAIDROACRIDINA E IMIDAZOL 1,2,4,5-TETRASSUBSTITUÍDOS PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS. A presente invenção descreve a síntese de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos via reação multicomponente entre benzilas, aldeídos aromáticos, acetato de amônio e 9-aminoalquil-1,2,3,4-tetraidroacridinas, catalisada por ácidos em diferentes condições reacionais e respectivos produtos. Através deste processo é possível sintetizar compostos como potentes e seletivos inibidores de AChE e BuChE, com IC<sub>50</sub> na escala nanomolar de concentração. O processo apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que estão voltados ao tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central, incluindo a doença de Alzheimer.



PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS CONTENDO OS  
NÚCLEOS TETRAIDROACRIDINA E IMIDAZOL 1,2,4,5-TETRASSUBSTITUÍDOS PARA FINS  
FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS

**CAMPO DA INVENÇÃO**

001 A presente invenção descreve a síntese de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos via reação multicomponente entre benzilas, aldeídos aromáticos, acetato de amônio e 9-aminoalquil-1,2,3,4-tetraidroacridinas, catalisada por ácidos em diferentes condições reacionais e seus respectivos produtos. Através deste processo é possível sintetizar compostos como potentes e seletivos inibidores de AChE e BuChE, com IC<sub>50</sub> na escala nanomolar de concentração. O processo apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que estão voltados ao tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central, incluindo a doença de Alzheimer.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

002 A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais. A DA afeta trinta e seis milhões de pessoas no mundo e leva à morte de três a nove anos após o diagnóstico (Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M.; *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 329). A etiologia desta doença permanece desconhecida, e múltiplos fatores, incluindo problemas na homeostase de biometais, depósitos de peptídeo  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), agregação da proteína tau ( $\tau$ ), estresse oxidativo e diminuição do nível do neurotransmissor acetilcolina, contribuem para o seu desenvolvimento (Huang, L.; Su, T.; Shan, W.; Luo, Z.; Sun, Y.; He, F.; Li, X.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3038). As estratégias de tratamento da DA têm focado no restabelecimento da neurotransmissão colinérgica no cérebro. A “hipótese colinérgica” afirma que a perda das funções colinérgicas no sistema nervoso central contribui significativamente para o declínio cognitivo associado com a idade avançada e a DA (Bartus, R. T.; *Exp. Neurol.* **2000**, *163*, 495). Opções terapêuticas atuais para o tratamento da DA consistem no uso de fármacos inibidores de enzimas colinesterase (ChEI), que aumentam a neurotransmissão em sinapses colinérgicas no cérebro e reduzem temporariamente os déficits cognitivos. Devido à complexidade da doença de Alzheimer, por seu caráter multifatorial, há grande interesse da comunidade científica

no *design* de moléculas “multialvo”, que possam interagir simultaneamente com diferentes fatores da doença, de maneira a impedir o seu progresso mais do que apenas mitigar seus sintomas. Essa estratégia geralmente envolve a síntese de compostos híbridos que possuem em uma única molécula dois ou mais núcleos de interesse farmacológico, dos quais, geralmente, um é do tipo inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE) (WO2004032929-A2). O núcleo tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina, Figura 1) é o mais comumente incorporado nestes compostos como inibidor do sítio CAS (*catalytic active site*) da AChE. O interesse por tais moléculas foi impulsionado frente às contribuições de Pang *et al*, que demonstraram a excelente atuação de compostos com dupla interação simultânea aos CAS e PAS (*peripheral anionic site*) da AChE (Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646), bem como frente aos apontamentos de Inestrosa *et al* (Inestrosa, N. C.; Álvarez, A.; Pérez, C. A.; Moreno, R. D.; Vicente, M.; Linker, C.; Casanueva, O. I.; Soto, C.; Garrido, J.; *Neuron* **1996**, *16*, 881), que indicaram que o PAS da enzima pode acelerar a deposição A $\beta$ . Essa nova geração de moléculas híbridas é planejada de forma a atuar simultaneamente nos CAS e PAS das ChEs, e em outros fatores da DA.

003 Dentro desse contexto, nesta invenção é proposto um processo para a obtenção de híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos. Através deste processo é possível sintetizar compostos como potentes e seletivos inibidores de AChE e BuChE (enzima butirilcolinesterase), com IC<sub>50</sub> na escala nanomolar de concentração. O processo empregado consiste na reação de condensação tetracomponente entre 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, benzilas, aldeídos aromáticos e acetato de amônio utilizando-se ácidos como catalisadores. Esta metodologia apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que estão voltados ao tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central, incluindo a doença de Alzheimer.

004 A tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina, Figura 1) foi o primeiro fármaco aprovado nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* em 1993 para o tratamento sintomático da DA. Apesar de ser um potente inibidor de ambas as enzimas AChE e BuChE, seu uso se tornou bastante limitado devido aos efeitos colaterais, como

hepatotoxicidade. Sendo assim, a tacrina foi gradualmente substituída após o desenvolvimento de ChEI mais seguros, como a galantamina, o donepezil e a (S)-rivastigmina, que foram aprovados entre 1996 e 2001 para o tratamento sintomático da DA, mas que apresentam benefícios limitados quanto ao uso terapêutico (Kozurkova, M.; Hamulakova, S.; Gazova, Z.; Paulikova, H.; Kristian, P.; *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 382).

005 Apesar das limitações no uso, a tacrina permanece como uma estrutura de referência, ainda amplamente empregada como núcleo na construção de novas moléculas, com o objetivo de encontrar fármacos mais potentes, mais seguros e com efeitos colaterais reduzidos no tratamento da DA.

006 Pang e colaboradores realizaram a síntese de compostos do tipo bis(n)-tacrina, que são moléculas com duas unidades de tacrina ligadas por uma cadeia espaçadora de metilenos (Figura 2) (Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646). O dímero bis(7)-tacrina se mostrou mil vezes mais potente na inibição da acetilcolinesterase do que a tacrina, e possui maior seletividade na inibição da AChE em relação à BuChE. A partir dos estudos de Pang *et al*, diferentes dímeros da tacrina têm sido sintetizados e avaliados quanto à inibição de enzimas colinesterase (WO200117529-A1). Também são descritos na literatura diversos compostos híbridos contendo diferentes núcleos de interesse farmacológico voltados para o estudo de doenças neurodegenerativas (WO2004032929-A2).

007 Além da importância farmacológica do núcleo tetraidroacridínico, cabe destacar também a importância do núcleo imidazólico. Compostos contendo este núcleo apresentam muitas propriedades farmacológicas e atuam em importantes processos bioquímicos. O imidazol pode ser encontrado em muitos fármacos comercialmente disponíveis, bem como está presente no aminoácido essencial histidina. Derivados imidazólicos agem como antibacterianos, antitumorais, inibidores de algumas enzimas quinase, etc. (Sharma, G. V. M.; Jyothi, Y.; Lakshmi, P. S.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2991). Também é conhecido que derivados imidazólicos são de interesse para o tratamento de demências (WO2006060203-A2).

### DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

008 **Figura 1.** Fármacos comercialmente disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer.

009 **Figura 2.** Processo para obtenção de dímeros bis(n)-tacrina

010 **Figura 3.** Processo multicomponente para a síntese compostos híbridos 5a-g, 6a-g, 7a-g, 8 e 9.

011 **Figura 4.** Processo de preparação dos intermediários 4a-e.

012 **Figura 5.** 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(8-(2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)acridin-9-amina (5a)

013 **Figura 6.** *N*-(8-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)- 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (5b)

014 **Figura 7.** Processo multicomponente para obtenção de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos com diferentes cadeias espaçadoras

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

015 A presente invenção descreve a síntese de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos via reação multicomponente entre benzilas, aldeídos aromáticos, acetato de amônio e 9-aminoalquil-1,2,3,4-tetraidroacridinas, catalisada por ácidos em diferentes condições reacionais e seus respectivos produtos. Em uma forma de realização preferida da presente invenção, na Figura 3 descreve-se, por exemplo, a síntese dos compostos **5a-g**, **6a-g**, **7a-g**, **8** e **9** através da reação entre a benzila (**1**), aldeídos *para*- ou *meta*-substituídos **2**, acetato de amônio (**3**) e os intermediários **4a-e**, empregando-se tricloreto de índio como catalisador e etanol como solvente, sob refluxo por 96 h.

016 Em outra forma de realização preferida da presente invenção para a síntese de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos descreve-se na Figura 4, sem limitar a invenção a particularidade deste exemplo, o processo de obtenção do intermediários **4a-e** via reação entre a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**10**) e 1,*n*-alcanodiaminas **11**, na presença de KI como catalisador e *n*-pentanol como solvente, sob refluxo por 18 h, 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).

017 A reação multicomponente descrita na presente invenção pode ser realizada empregando-se diferentes solventes, tais como: etanol, *n*-pentanol ou na ausência de solvente. A seguir é descrito o procedimento experimental típico para preparar de maneira multicomponente os compostos **5a-g**, **6a-g**, **7a-g**, **8** e **9**. A particularidade deste exemplo mostrado neste procedimento não limita a invenção.

### **Exemplos:**

018 A mistura de 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **4a-e** (0,5 mmol), benzila (0,5 mmol), aldeído (0,5 mmol), acetato de amônio (0,5 mmol), InCl<sub>3</sub> (15 mol%) e etanol absoluto (1 mL), em um balão conectado a um condensador com tubo secante, foi mantida sob agitação a 78 °C. Após 48 h, mais 1,0 equivalente de benzila, aldeído e acetato de amônio foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 78 °C por mais 48 h. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina (1 %). Os produtos são obtidos em rendimentos de 29 a 74 % e posteriormente caracterizados pelos métodos espectroscópicos adequados.

### **1,2,3,4-tetraidro-N-(8-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)octil)acridin-9-amina (5a)**

#### **(Figura 5)**

019 sólido amarelo; ponto de fusão 71-72 °C; IV (*KBr*)  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3346, 3058, 2927, 2854, 1579, 1500, 762, 698; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,97-7,87 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,58-7,36 (m, 11H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 3H), 4,00-3,80 (sl, 1H), 3,87 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,40 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,53 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,41-1,12 (m, 4H), 1,12-0,86 (m, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158,6; 150,8; 147,8; 147,7; 137,8; 134,7; 131,7; 131,6; 131,1; 129,7; 129,3; 129,1; 129,0; 128,9; 128,7; 128,3; 128,1; 126,9; 126,3; 123,7; 122,9; 120,4; 116,0; 49,6; 44,7; 34,2; 31,8; 30,3; 29,0; 28,6; 26,8; 26,1; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]<sup>+</sup> 605,8463; encontrado 605,8474.

**N-(8-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)octil)- 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-  
amina (5b) (Figura 6)**

020 sólido amarelo; ponto de fusão 62-63 °C; IV (KBr)  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3367, 3058, 2927, 2854, 1500, 835, 762, 698; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,97-7,87 (m, 2H), 7,63 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,58-7,28 (m, 11H), 7,24-7,09 (m, 3H), 4,00-3,75 (sl, 1H), 3,85 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 3,41 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,54 (qn, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 1,40-1,12 (m, 4H), 1,12-0,86 (m, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158,6; 150,8; 147,7; 146,6; 138,1; 135,0; 134,5; 131,5; 131,1; 130,6; 130,2; 130,1; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 126,9; 126,5; 123,7; 123,0; 120,4; 116,0; 49,6; 44,8; 34,2; 31,8; 30,4; 29,0; 28,6; 26,9; 26,2; 24,9; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]<sup>+</sup> 640,2910; encontrado 640,2910.

021 Alguns resultados dos testes de inibição das enzimas AChE and BuChE dos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos, juntamente com a do dímero bis(7)-tacrina como composto de referência, são apresentados na Tabela 1 e são expressos em valores de IC<sub>50</sub>.

**Tabela 1 – Atividade de inibição dos compostos 5a-g, 6a-g, 7a-g, 8 e 9 sobre AChE e BuChE, e razão de IC<sub>50</sub>.**

Entrada	Composto	n	X	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>		Razão do IC <sub>50</sub> BuChE/AChE
				AChE	BuChE	
1	5a	8	H	n.a.	n.a.	-
2	5b	8	4-Cl	5,87 ± 0,30	108,97 ± 6,41	18,5
3	5c	8	3-Cl	n.a.	n.a.	-
4	5d	8	4-F	25,78 ± 4,66	57,30 ± 4,15	2,2
5	5e	8	4-OMe	125,90 ± 15,84	82,34 ± 4,51	0,6
6	5f	8	4-CN	n.a.	30,47 ± 3,65	-
7	5g	8	4-NO <sub>2</sub>	n.a.	120,13 ± 29,25	-
8	6a	7	H	80,65 ± 4,90	92,42 ± 1,95	1,1
9	6b	7	4-Cl	59,76 ± 2,09	37,57 ± 6,24	0,6
10	6c	7	3-Cl	n.a.	n.a.	-
11	6d	7	4-F	38,51 ± 3,63	67,31 ± 4,79	1,7

12	<b>6e</b>	7	4-OMe	68,74 ± 7,10	61,69 ± 6,71	0,9
13	<b>6f</b>	7	4-CN	n.a.	7,10 ± 2,49	-
14	<b>6g</b>	7	4-NO <sub>2</sub>	72,10 ± 2,18	76,89 ± 28,13	1,0
15	<b>7a</b>	6	H	n.a.	58,00 ± 5,37	-
16	<b>7b</b>	6	4-Cl	n.a.	29,28 ± 2,67	-
17	<b>7c</b>	6	3-Cl	n.a.	34,75 ± 2,51	-
18	<b>7d</b>	6	4-F	n.a.	55,25 ± 3,66	-
19	<b>7e</b>	6	4-OMe	n.a.	35,98 ± 3,30	-
20	<b>7f</b>	6	4-CN	n.a.	29,56 ± 4,37	-
21	<b>7g</b>	6	4-NO <sub>2</sub>	n.a.	12,44 ± 2,84	-
22	<b>8</b>	9	4-Cl	n.a.	n.a.	-
23	<b>9</b>	10	4-Cl	n.a.	n.a.	-

n.a. = não-ativo, <sup>a</sup>limite de confiança de ±95%

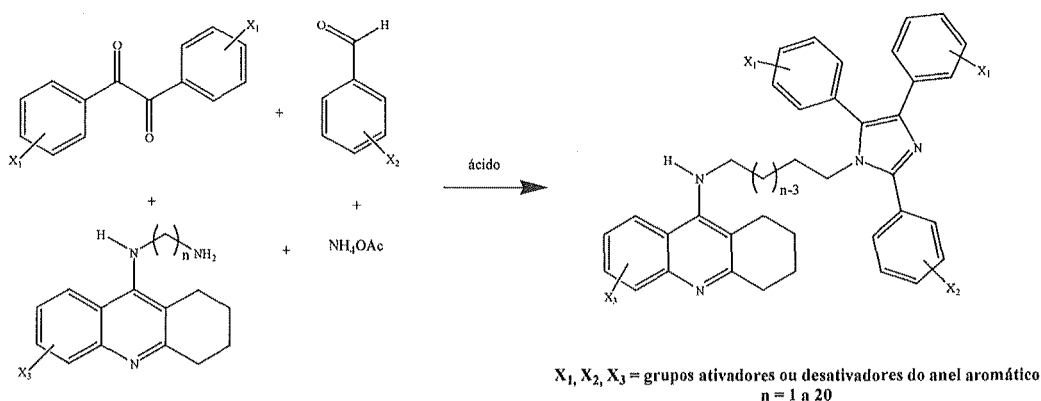
022 Conforme mostrado na Tabela 1, o composto mais ativo na inibição da enzima AChE foi o híbrido **5b** (X = 4-Cl), com IC<sub>50</sub> de 5,87 nM (entrada 2). Além disso, o composto **5b** apresentou maior seletividade para AChE com relação à BuChE (18,5 vezes maior o IC<sub>50</sub>), quando comparado com a seletividade observada com o composto de referência bis(7)-tacrina (entrada 29). Dentre os compostos contendo cadeia espaçadora de sete metilenos, o híbrido **6f** (R=4-CN) (entrada 13) mostrou a melhor atividade de inibição da BuChE com IC<sub>50</sub> de 7,10 nM, e foi seletivo para esta enzima, sendo inativo sobre a AChE. Este híbrido foi mais efetivo na inibição da BuChE que o composto bis(7)-tacrina. Os compostos contendo cadeia espaçadora de seis metilenos **7a-g** mostraram-se seletivos para inibição de BuChE, com uma faixa de IC<sub>50</sub> de 12,44-58,00 nM, sendo inativos sobre a AChE.

023 Embora o relatório ensine os princípios da presente invenção, com vários exemplos de compostos obtidos pelo processo multicomponente, para fins de ilustração e melhor entendimento da invenção, será entendido que a invenção engloba todas as variações estruturais utilizáveis, adaptações ou modificações como dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.



### REIVINDICAÇÕES

- 1) Processo para síntese multicomponente de híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos para fins farmacológicos e produtos, **caracterizados por** conter cadeias espaçadoras de 1 a 20 metilenos, obtidos pela reação tetracomponente entre aldeídos aromáticos, benzilas, acetato de amônio e 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas (Figura 7).

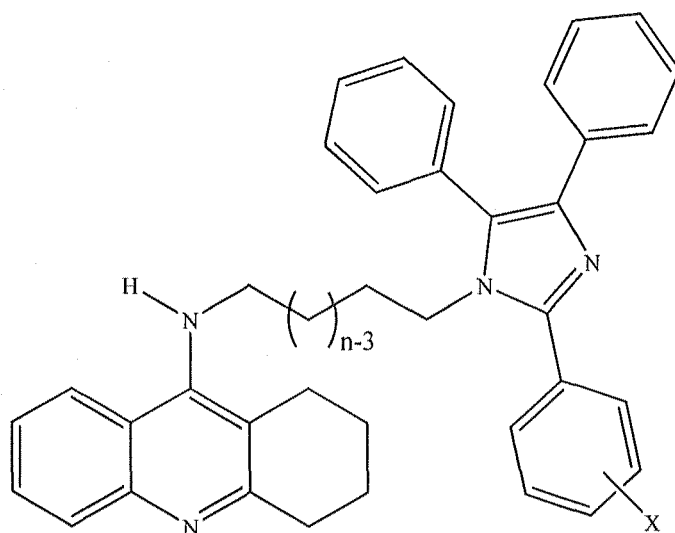


**Figura 7**

- 2) Processo para síntese multicomponente de híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos para fins farmacológicos e produtos de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** reação para a obtenção de híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos ocorrer na presença de catalisadores ácidos utilizando fontes de aquecimento convencional, micro-ondas ou ultrassom.
- 3) Processo para síntese multicomponente de híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos para fins farmacológicos e produtos de acordo com as reivindicações 1-2, **caracterizado por**:
- i) compreender 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas (**Figura 3, 4a-e**) (0,37-0,63 mmol), benzila (0,37-0,63 mmol), aldeído (0,37-0,63 mmol), acetato de amônio (0,5 mmol),  $\text{InCl}_3$  (5-30 mol%) e etanol absoluto (1 mL), agitação a 78 °C;
  - ii) após 48 h, mais 0,8-1,3 equivalente de benzila, aldeído e acetato de amônio ser adicionado e a mistura reacional ser mantida sob agitação a 78 °C por mais 48 h;

iii) remoção do solvente à pressão reduzida e purificação do produto bruto por cromatografia.

4) Produtos, **caracterizados por** apresentarem as estruturas 5a – 5g ou 6a – 6g ou 7a – 7g ou 8 ou 9.



<b>5a</b> , n = 8, X = H	<b>6a</b> , n = 7, X = H	<b>7a</b> , n = 6, X = H	<b>8</b> , n = 9, X = 4-Cl
<b>5b</b> , n = 8, X = 4-Cl	<b>6b</b> , n = 7, X = 4-Cl	<b>7b</b> , n = 6, X = 4-Cl	<b>9</b> , n = 10, X = 4-Cl
<b>5c</b> , n = 8, X = 3-Cl	<b>6c</b> , n = 7, X = 3-Cl	<b>7c</b> , n = 6, X = 3-Cl	
<b>5d</b> , n = 8, X = 4-F	<b>6d</b> , n = 7, X = 4-F	<b>7d</b> , n = 6, X = 4-F	
<b>5e</b> , n = 8, X = 4-OMe	<b>6e</b> , n = 7, X = 4-OMe	<b>7e</b> , n = 6, X = 4-OMe	
<b>5f</b> , n = 8, X = 4-CN	<b>6f</b> , n = 7, X = 4-CN	<b>7f</b> , n = 6, X = 4-CN	
<b>5g</b> , n = 8, X = 4-NO <sub>2</sub>	<b>6g</b> , n = 7, X = 4-NO <sub>2</sub>	<b>7g</b> , n = 6, X = 4-NO <sub>2</sub>	

5) Uso dos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos **caracterizado por** ser no tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central incluindo a doença de Alzheimer.

### FIGURAS

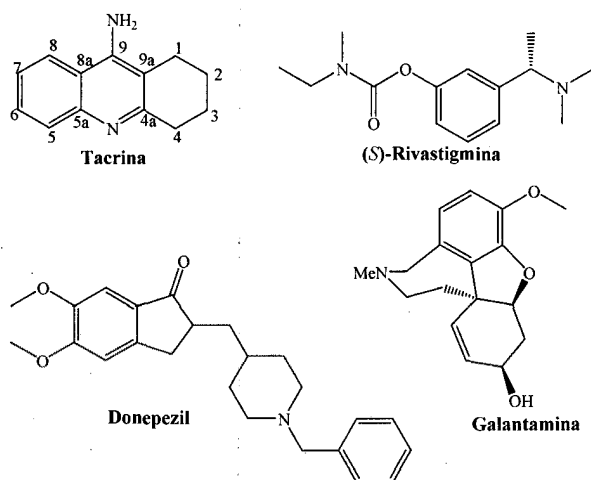


Figura 1

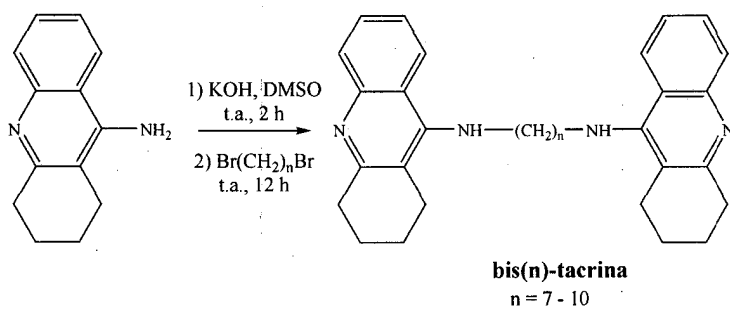


Figura 2

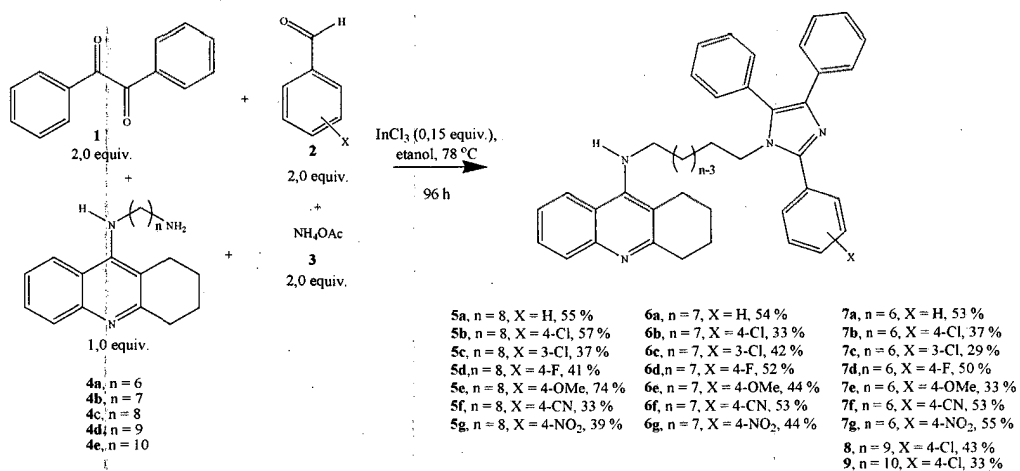


Figura 3

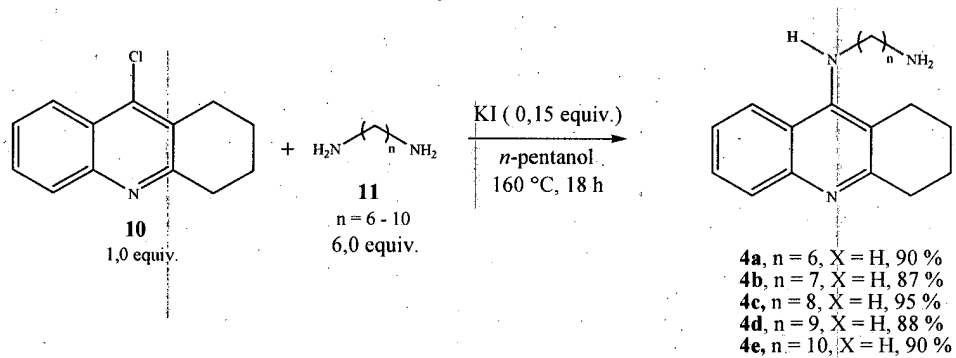


Figura 4

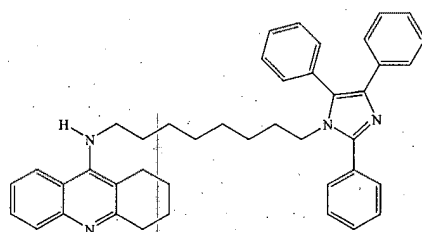


Figura 5

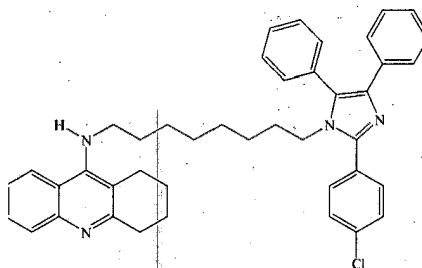


Figura 6

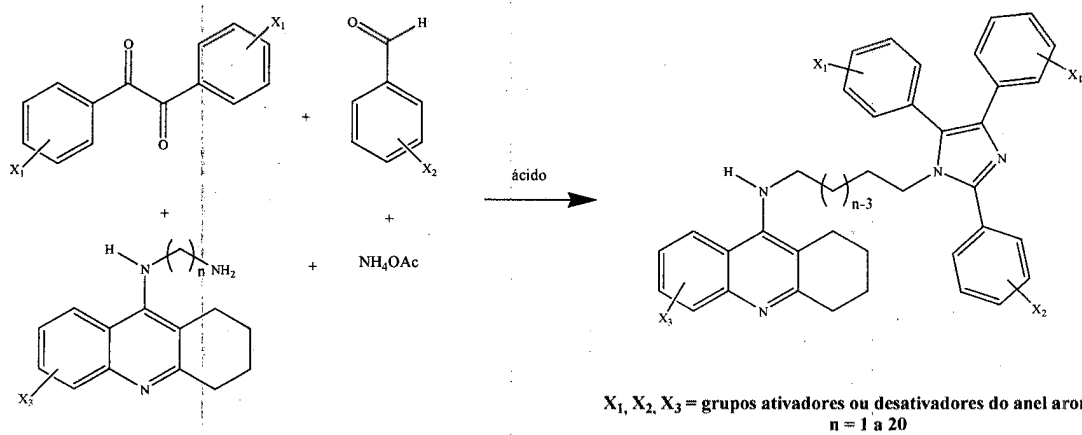


Figura 7

**RESUMO****PROCESSO MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS CONTENDO OS NÚCLEOS TETRAIDROACRIDINA E IMIDAZOL 1,2,4,5-TETRASSUBSTITUÍDOS PARA FINS FARMACOLÓGICOS E PRODUTOS**

A presente invenção descreve a síntese de compostos híbridos contendo os núcleos tetraidroacridina e imidazol 1,2,4,5-tetrassubstituídos via reação multicomponente entre benzilas, aldeídos aromáticos, acetato de amônio e 9-aminoalquil-1,2,3,4-tetraidroacridinas, catalisada por ácidos em diferentes condições reacionais e respectivos produtos. Através deste processo é possível sintetizar compostos como potentes e seletivos inibidores de AChE e BuChE, com  $IC_{50}$  na escala nanomolar de concentração. O processo apresenta uma grande possibilidade de acesso a compostos que estão voltados ao tratamento de desordens do Sistema Nervoso Central, incluindo a doença de Alzheimer.