

Descoberta de LFQM-67 e LFQM-75: Novos candidatos a protótipos de fármacos multialvo contra a doença de Alzheimer

Flávia P. D. Viegas¹ (PG), Miguel D. da Rocha¹ (PG), Matheus de F. Silva¹ (IC), Sarah M. Vaz¹ (IC), Karla C. M. Costa¹ (IC), Laís M. S. de Lima¹ (IC), Rafael P. Machado¹ (IC), Mariana M. Riquiel¹ (IC), Samara T. L. Lago, Fabiana C. Vilela² (PG), Alexandre Giusti-Paiva² (PQ), Newton G. Castro³ (PQ), Tatiana F. M. A. Areas³ (IC), Fernanda M. R. Silva³ (IC), Hugo C. F. Neto⁴ (PQ), Patrícia Dias⁴ (PG), Alline C. Campos⁵ (PQ), Antônio L. Teixeira Jr.⁵ (PQ), Marisa Ionta (PQ)⁶, Márcia P. Veloso¹ (PQ), Claudio Viegas Jr.*¹ (PQ)

*e-mail: cvjviegas@gmail.com

¹ LFQM- Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, UNIFAL-MG

² Laboratório de Ciências Fisiológicas, UNIFAL-MG

³ Laboratório de Farmacologia Básica e Clínica, CCS-UFRJ

⁴ Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica, FIOCRUZ-RJ

⁵ Faculdade de Medicina, ICB-UFMG

⁶ Instituto de Ciências Biomédicas, UNIFAL-MG

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, fármacos de ação múltipla, fármacos multialvo, inibidor de acetilcolinesterase

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa grave e ainda sem cura, caracterizada pela diminuição progressiva da memória recente e declínio severo da cognição e motricidade.^{1,2} A DA é uma patogênese multifatorial associada ao depósito de emaranhados neurofibrilares e placas senis, déficit de acetilcolina (ACh), neuroinflamação e morte neuronal. O tratamento da DA ainda é sintomático e os inibidores de acetilcolinesterase (IACHÉ) são os fármacos mais utilizados, a exemplo do donepezil (1).^{3,4} Este trabalho visou a síntese e avaliação farmacológica de novos candidatos a fármacos de ação múltipla, capazes de atuarem simultaneamente como inibidores de AChE, anti-inflamatórios e neuroprotetores, num mecanismo de ação inovador e com potencial utilidade ao tratamento da DA.

Resultados e Discussão

Foram sintetizadas 18 substâncias, com padrão estrutural inédito, planejadas por hibridação molecular entre o protótipo LASSBio-767 (1), o donepezil (2) e derivados alcaloídicos arilidrazônicos com atividade anti-inflamatória (3), contemplando a subunidade *N*-benzil-piperidínica do donepezil e uma subunidade espaçadora *N*-acilidrazona, descrita como um importante bióforo anti-inflamatório. A avaliação farmacológica, *in vitro* e *in vivo* utilizando modelos de inibição de AChE, reversão de amnésia e de inflamação periférica levou à identificação de **LFQM-67** (A= C, B=N, X=NH, Y=N, W=F) (IC₅₀ AChE = 8.65 μM; ID₅₀ edema = 4.66 μmol/kg) e **LFQM-75** (A= C, B=N, X=NH, Y=N, W= piperidinila, IC₅₀ AChE= 10.89 μM), como as substâncias de melhor perfil de ação múltipla. A utilização de modelo de malária cerebral levou à evidências de atividade

antineuroinflamatória e neuroprotetoras, ainda em estudo. A avaliação das substâncias em modelo de campo aberto e rota rod evidenciaram a ausência de efeitos locomotores adversos, bem como os ensaios de citotoxicidade e cometa indicaram ausência ou baixa toxicidade.

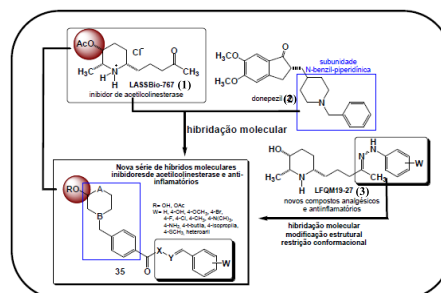


Figura 1. Planejamento molecular da nova série de candidatos a protótipos de fármacos anti-Alzheimer de ação múltipla.

Conclusões

Neste trabalho foi possível a identificação de novas substâncias com perfil de ação anticolinesterásica, anti-inflamatória e múltipla, sendo **LFQM-67** e **LFQM-75**, as mais promissoras como candidatos a fármacos contra a DA. Os resultados foram recentemente protegidos (BR 10 2015 002132 1) e estudos adicionais estão em andamento para caracterização do perfil farmacocinético, de toxicidade e de alguns mecanismos de ação.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG, CAPES, CNPq e INCT-INOFAR pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas.

¹ F. P. D. et al. Rev. Virtual Quim. **2011**, 3 (4), 286.

² Cavalli, A. et al. J. Med. Chem. **2008**, 51(3), 347.

³ Dias, K. S. T.; Viegas Jr., C. Cur. Neuropharmacol. **2014**, 12, 239.

⁴ Simões et al. Mini-Ver. Med. Chem. **2014**, 14, 2