

Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Análogos da Rivastigmina, Planejados a Partir do LCC

Luciana C. Nascente^{1,2*} (PQ), Lais F. N. Lemes^{1,2*} (PG), Maria L. dos Santos^{3,4} (PQ), Newton G. Castro⁵ (PQ), Fernanda M. R. da Silva⁵ (TC), Dora D. F. Peçanha⁵ (IC), João B. L. Martins³ (PQ), Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ). E-mail: luacamargo@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF; ²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-DF; ³Instituto de Química, Universidade de Brasília-DF; ⁴Laboratório de Isolamento e Transformações de Moléculas Orgânicas, Universidade de Brasília-DF; ⁵Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro-DF;

Palavras Chave: cardanol, derivados amínicos, inibidores de AChE.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) apresenta aspectos neuropatológicos degenerativos que afetam principalmente a memória recente. Os tratamentos de primeira escolha envolvem a restauração do nível do neurotransmissor acetilcolina (ACh) pela inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE).

Baseando-se em trabalhos recentes da literatura e do nosso grupo de pesquisa, descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese e avaliação farmacológica de novos derivados amínicos a partir do cardanol, planejados a partir da estratégia de hibridação molecular entre a rivastigmina e a espectralina, representando um novo padrão molecular para esta classe de compostos.

Resultados e Discussão

A metodologia convergente compreendeu hidrogenação catalítica do cardanol (90%), proteção da hidroxila fenólica com grupos *N,N*-dimetilcarbamoila (LDT182 a LDT187), metoxila (LDT221 a LDT225) e acetila (LDT226 a LDT230), seguida de bromação benzílica. Por fim, os derivados bromados foram submetido à substituição nucleofílica com as respectivas aminas sob radiação microondas em um forno doméstico, fornecendo os derivados-alvo. Estes foram submetidos à avaliação de perfil inibitório frente à acetilcolinesterase de *Electrophorus electricus* utilizando o método de Ellman (Tabela 1).

Os compostos LDT182, LDT183, LDT185 e LDT221 a LDT229 inibiram a AChE de forma concentração-dependente, enquanto LDT184 e LDT187 mostraram baixa atividade, inibindo a enzima menos que 25% a 100 μ M. LDT185, LDT229, LDT228, LDT223, LDT224 foram os mais potentes, evidenciando a importância da liberdade conformacional dos grupos alquila, em contraste com os derivados cíclicos, bem como observou-se a modulação do perfil de atividade pela subunidade substituinte no grupo fenólico. Os derivados com o grupo acetila (LDT226 a LDT229) apresentaram melhor perfil de inibição frente aos derivados com o grupo metoxila, o que pode estar relacionado às características estruturais eletrônicas (LH e interação cátion π) relevantes para o

reconhecimento molecular destes compostos pela AChE, considerando aminoácidos dos sítios catalítico e aromático. Para os resultados apresentados no momento temos no LDT185 o melhor derivado anticolinérgico, levando em consideração que estes foram avaliados como misturas racêmicas, onde a AChE apresenta-se sensível quanto aos aspectos estereoquímicos.

Tabela 1. Derivados-alvo: rendimentos e IC₅₀ ou percentual de inibição para AChE.

Composto	Aminas	R%	IC ₅₀ * (μ M) ou % de inibição a 100 μ M
LDT182	Pirrolidina	95	84,3*
LDT183	Piperidina	62	251,1*
LDT184	Dietilamina	86	---
LDT185	Dimetilamina	77	50,0*
LDT187	<i>N</i> -Metilbenzilamina	68	---
LDT221	Pirrolidina	97	86,9
LDT222	Piperidina	95	81,4
LDT223	Dietilamina	91	57,0
LDT224	Dimetilamina	79	74,5
LDT225	<i>N</i> -Metilbenzilamina	77	81,1
LDT226	Pirrolidina	95	63,6
LDT227	Piperidina	93	62,8
LDT228	Dietilamina	82	55,7
LDT229	Dimetilamina	92	55,5
LDT230	<i>N</i> -Metilbenzilamina	60	---

*a. < 25% a 100 μ M; b. Em avaliação

Conclusões

Os compostos-alvo foram obtidos em rendimentos e pureza satisfatórios. O estudo sistemático e resolução quiral, visando à melhor compreensão de características estruturais eletrônicas/hidrofóbicas necessárias à inibição seletiva da enzima (AChE), constituem a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, UnB e UFRJ pelo apoio financeiro, bem como à CAPES pela bolsa de L.F.N. Lemes e ao Projeto FINEP-CT INFRA nº 0970/01.

¹ Bolognesi et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, 13, 303-308.

² Paula et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3754-3759.

³ Nascente, L.C. et. al.; Resumos da 34ª RASBQ, **2011**.