

Síntese e Avaliação de Novos Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase Planejados a Partir do Cardol

Giselle A. Ramos^{1,2,3} (PG), **Fernanda M. R da Silva**⁴ (PG), **Newton G. Castro**⁴ (PQ), **Manuela Bartolini**⁵ (PQ), **Maria Laura Bolognesi**⁵ (PQ), **Ling Wu**⁶ (PQ), **Paul E. Fraser**⁶ (PQ), **Ondrej Soukup**^{7,8} (PQ), **Luiz A. S. Romeiro**^{1,2,3*} (PQ). lasromeiro@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB–DF. ²Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas, UnB–DF. ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UNB–DF. ⁴Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ–RJ. ⁵Department of Pharmacy and Biotechnology, UNIBO–Itália. ⁶Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto–Canadá. ⁷Biomedical Research Center, University Hospital Hradec Kralove–República Checa. ⁸National Institute of Mental Health, Klencany–República Checa

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, iAChE, LCC, Cardol.

Abstract

Synthesis and evaluation of new acetylcholinesterase inhibitors planned from cardol. We describe the synthesis of novel compounds designed from cardol and the PAMPA/inhibitory profiles against AChE and A β .

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) afeta milhões de pessoas, sendo considerada a principal causa de demência entre indivíduos de faixa etária acima dos 60 anos. Projeções mundiais apontam para 65 milhões de pacientes em 2030, quando o Brasil alcançará a sexta maior população de idosos. Os fármacos inibidores da enzima acetilcolinesterase (iAChE), concebidos a partir da hipótese colinérgica, consistem no arsenal terapêutico aprovado pelo FDA para o tratamento da DA em seu estágio inicial.¹ O foco das pesquisas para DA tem sido redirecionado a partir das perspectivas baseadas nas proteínas β -amiloide/tau, inibidores de BACE-1 e outros.² Descrevemos neste trabalho a síntese de novos compostos planejados a partir cardol e a avaliação frente a AChE e proteína beta-amiloide para como candidatos ao tratamento da DA.

Resultados e Discussão

A mistura de cardóis, convertida ao composto dimetoxilado por reação com CH_3I na presença de K_2CO_3 em acetona, foi submetida à ozonólise seguida de tratamento redutivo com NaBH_4 levando ao álcool LDT490. Este após conversão ao mesilato LDT490Ms, por tratamento com MsCl/TEA em DCM anidro, foi submetido à reação de $\text{S}_{\text{N}}2$ assistida por aquecimento sob radiação MO ou refluxo em banho de óleo, com as respectivas aminas, TEA ou Li_2CO_3 em MeCN. Compostos acetilados foram obtidos por tratamento com cloreto de acetila/TEA em DCM anidro. Os derivados foram avaliados frente a *EeAChE*, e dentre a classe dos bioisostéricos, com destaque para LDT491 (IC_{50} 7,2 μM). Para os derivados piperazínicos e arilpiperazínicos, somente o LDT495 apresentou inibição $\geq 50\%$. O derivado

pirrolidínico LDT506 apresentou IC_{50} de 9,1 μM , similar ao derivado piperidínico substituído LDT516 (IC_{50} 10,2 μM). Dentre os derivados benzilamínicos (IC_{50} 13,8–75,3 μM), LDT519 apresentou melhor perfil inibitório. LDT523 apresentou IC_{50} 3,28 μM (*hAChE*) e perfil PAMPA foi favorável. A avaliação antiagregante foi realizada por dicróismo circular (DC) e visualização por microscopia de transmissão eletrônica (MET). Todos parecem induzir a agregação amiloide, destacando o derivado LDT520 pela desestabilização das estruturas de folhas beta por DC, e imagens MET que acusam a formação de fibrilas curtas e agregados amorfos e esferoides.

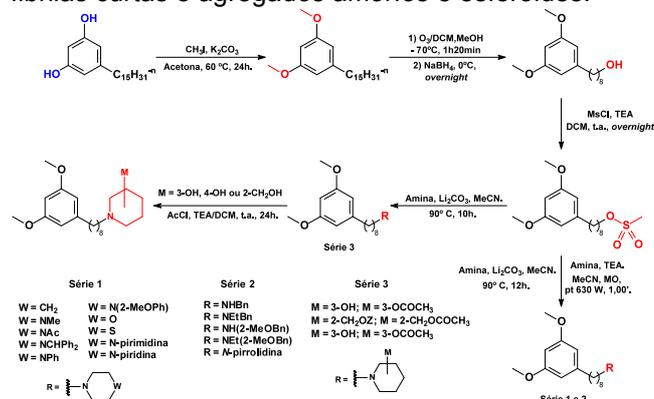


Figura 1. Metodologia sintética geral.

Conclusões

Os derivados-alvo foram obtidos em rendimentos globais de 4,6–9,7%. LDT506 e LDT523 apresentaram melhor perfil inibitório para *EeAChE* e *hAChE*, respectivamente. O estudo da toxicidade dos agregados induzidos por LDT520 compreende a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB e ao CNPq (290016/2013-4) pelo apoio financeiro, e à CAPES pela bolsa de GAR.

¹ Akagi M.; et al. *J. Pharmacological Sciences* **2015**, *127*, 155-163.

² Endo H.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5621-5626.