

Síntese e avaliação de acil-hidrazonas contendo a subunidade benzodioxola e derivados quinolínicos para atuar sobre marcadores da doença de Alzheimer

Pedro H. G. Fracaro*, Wanda P. Almeida.

Resumo

Dando continuidade à linha de pesquisa do grupo, o projeto envolve o planejamento de fármacos e síntese orgânica, Estudos de docking molecular foram realizados para prever interação de moléculas contendo as subunidades desejadas com diversas variações, com a enzima Acetilcolinesterase. Uma vez selecionadas, as moléculas candidatas foram sintetizadas em laboratório e testadas em ensaios de inibição enzimática.

Palavras-chave: Alzheimer, Acil-Hidrazonas, Acetilcolinesterase

Introdução

A Doença de Alzheimer afeta a humanidade a muito tempo, porém a sua etiologia ainda é alvo de controvérsias. Estudos mostram que essa patologia é multifatorial, destacando a deposição extracelular de oligômeros e fibrilas de peptídeos β -amiloide, hiperfosforilação da proteína τ , fragmentação e formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, falha na homeostasia de metais, e uma deficiência colinérgica.¹ Dando foco para o déficit colinérgico, a enzima acetilcolinesterase, que é responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina, se torna um alvo para o tratamento da doença Alzheimer.² Em nosso laboratório identificamos algumas acil-hidrazonas que apresentam efeito inibitório sobre a acetilcolinesterase (AChE). Nesse projeto, buscou-se acil-hidrazonas mais potentes, derivadas do ácido (3,4)-metilenodioxi-transcinâmico (1)

Métodos

Os estudos de *docking molecular* foram realizados utilizando software AutoDock Vina,³ e AutoDock Tools, e os resultados foram analisados utilizando Discovery. A estrutura da AChE com o código PBD 1EVE (*Tetronarce californica*), foi selecionada para o estudo. A metodologia foi validada pelo método de redocking. A síntese dos compostos foi realizada 2 etapas, a partir do ácido 3,4-metilenodióxi-transcinâmico. Os ensaios de inibição enzimática estão sendo realizados pelo método colorimétrico de Elmann.⁴

Resultados e Discussão

Várias acil-hidrazonas, contendo diferentes padrões de substituição foram desenhadas e a análise por docking molecular revelou que WP1, WP2 e WP3 tiveram energias de interação de -10.9, -10.3 e -9.8 kcal/mol, respectivamente. Essas energias tiveram valores mais próximos ao do fármaco donepezila (-11.1 kcal/mol), sendo selecionadas para a continuação do estudo.

Figura 1. Estrutura das três acilhidrazonas selecionadas.

As acil-hidrazonas foram obtidas em rendimentos ~80%, partindo do ácido **1**, que foi convertido à hidrazida **2**. A condensação dessa com aldeídos aromáticos substituídos, levaram aos produtos desejados WP1, WP2 e WP3.

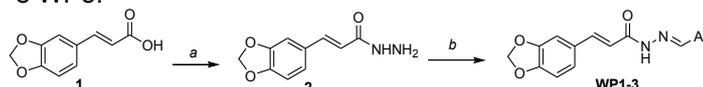


Figura 2. Reagentes: (a) HOBT, WSC, NH_2NH_2 ; (b) aldeído aromático; para WP1: 3-Cl-benzaldeído; WP2: 2-*plridinocarboxaldeído*; WP3: 4-Cl-benzaldeído.

A avaliação da atividade revelou que a acil-hidrazona WP1 inibe a AChE com IC_{50} de 2,04 μM . A determinação dos IC_{50} das demais acil-hidrazonas está em andamento.

Conclusões

Os estudos de *docking molecular* revelaram que as estruturas têm afinidade com a enzima acetilcolinesterase e os testes de inibição enzimática nos mostram a atividade das estruturas propostas, e o potencial uso como candidatos a fármacos para Doença de Alzheimer.

Agradecimentos

Agradecimentos ao SAE pela bolsa, à Profa Dra Wanda P. Almeida pela paciência e carinho, à dra. Renata Parruca, ao Prof. Dr. Fernando Coelho e Lucas Zeoly pela parceria e por disponibilizar seu laboratório de pesquisa por um período.

¹ Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* **2017**;13, 325-373; ² Confaloni A, et al.. Promising therapies for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* **2016**, 22,2050-2056; ³Trott e Olson. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.*, **2010**, 31, 455-461; ⁴Ellman et al. New and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.

