RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS 3-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS)-CUMARINAS PLANEJADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Maria Clara Silva De Morais (clarity@ufrrj.br)

Vitor De Souza Batista (vitorsousa50898@gmail.com)

Arthur E. Kummerle (akummerle@hotmail.com)

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo associado a uma série de disfunções cognitivas relacionados à memória, orientação, compreensão, aprendizagem e raciocínio, que geralmente se apresenta na terceira idade. O número de casos aumenta ano após ano, e apesar de medicamentos aprovados, ainda há necessidade de busca de medicamentos mais eficazes, com menos efeitos colaterais e tolerabilidade a longo prazo. As cumarinas e imidazopiridinas (IM) são classes de compostos com ampla atuação farmacológica, e existem diversos estudos promissores relacionados ao tratamento da DA, atuando em vários alvos, como acetilcolinesterase (AChE), butirilcolinesterase (BuChE), agregação de placas ß-amilóides (Aß) e entre outros. Diante disso, o objetivo geral deste trabalho é sintetizar novos derivados cumarina substituídos pelo grupo imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etila na posição 3, baseadas em trocas clássicas de bioisosterismo, substituindo grupos 4-(dimetilamino)fenila por IM como possíveis inibidores de colinesterases para o tratamento da DA. A síntese das 3-(imidazo[1,2a]piridinas-9'-etilcarboxilato)-cumarinas envolveu 4 etapas reacionais: a primeira etapa foi referente a síntese da 7-hidroxi-ß-cetoéster,

partindo-se do diidroxisalicilaldeido, dietilacetonadicarboxilato de etila e piperidina como catalisador via condensação de knoevenagel (rendimento de 86%); a segunda etapa é a reação realizada via substituição nucleofílica bimolecular com dibromoalcanos com 2 a 5 carbonos espaçadores tendo o 7-hidroxi-ß-cetoéster como reagente de partida, na presença de bicarbonato de sódio (NaHCO3) (rendimento entre 51-74%); a terceira etapa consiste na formação do núcleo da imidazopiridina usando o betacetoéster alquilado, tetrabromometano e 2-aminopiridina (rendimentos entre 31-86%); e por fim, na quarta e última etapa ocorre a reação de aminação com a formação dos produtos finais. Em seguida foram realizados ensaios de inibição enzimática frente a acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) pelo método espectrofotométrico proposto por Ellman e colaboradores (1961), utilizando a Donepezila como referência, os valores dos dados foram avaliados em triplicata, e curvas referentes aos valores de CI50 foram calculadas através do software Prism 8.4. Foi realizado também estudo in sílico de modelagem molecular utilizando o programa Gold 5.8.1 e para validação do método foi realizado o redocking utilizando-se de uma estrutura co-cristalizada de AChE com donepezila. A partir dos resultados, foi identificado que a síntese dos compostos planejados foi realizada de forma satisfatória apresentando rendimentos favoráveis e com margem de aprimoramento. Tendo sido os produtos obtidos caracterizados por espectroscopia de RMN de 1H e 13C, os resultados de atividade enzimática foram promissores (CI50 de 0,123 a 3,321 µM para AChE e de 2,387 a 5,067 µM para BChE), sendo o IM2C identificado como o mais ativo (CI50 = 0,123 µM). O estudo de docking molecular mostrou que os compostos apresentaram interações importantes com os principais resíduos de aminoácido dos sítios CAS e PAS da enzima AChE. Como perspectiva, serão sintetizados novos compostos utilizando o bromo como substituinte no núcleo da IM para avaliar o perfil de interação desses compostos frente às enzimas AChE e BChE comparando-os com os já sintetizados e avaliados.

Palavras-chave: doença de alzheimer; cumarinas; imidazo-piridinas; inibidores de ache e buche.