

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

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTec 2021/2022) - UFRRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

BATISTA; Vitor de Souza¹, SARMENTO; Amanda², NADUR; Nathalia Fonseca³, SOUZA; Gleyton Leonel da Silva⁴, FERREIRA; Larissa de Almeida Peixoto⁵, KUMMERLE; Arthur Eugen⁶

RESUMO

Síntese e avaliação farmacológica de novas 3-(imidazo[1,2-*a*]piridinas)-cumarinas planejadas para o tratamento da Doença de Alzheimer. 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 β -amilóides (A β) e entre outros. Diante disso, o objetivo geral deste trabalho é sintetizar novas 3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-cumarinas, 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[1,2-*a*]piridinas)-cumarinas envolve 5 etapas reacionais: a primeira etapa é referente a síntese das 7-hidroxi-3-acetil-cumarina, com etilacetoacetato e piperidina como catalisador via condensação de Knoevenagel (rendimento de 70% a 90%); a segunda etapa é a reação de α -bromação da ceto-cumarina, utilizando o NBS como agente de bromação e PTSA como catalisador (rendimento de 51 a 73%); a terceira etapa consiste na formação do núcleo da imidazopiridinas (rendimento de 64 a 69%); na quarta etapa, os intermediários 4-bromoalcoxi-3-imidazopiridina-cumarina foram sintetizados via substituição nucleofílica bimolecular com dibromoalcenos com 2 a 5 carbonos espaçadores (fator de conversão de 74% a 88%); por fim, a quinta 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 CI_{50} foram calculadas através do software Prism 8.4. Foi realizado também estudo *in silico* de modelagem molecular utilizando o programa Gold 5.8.1 e para validação do método foi realizado o redocking utilizando 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. Os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C . Os resultados de atividade enzimática foram promissores (CI_{50} de 0,116 a 0,718 μM), sendo o CIM3C identificado como o mais ativo (CI_{50} = 0,116 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.

¹ UFRRJ, vitorsousa50898@gmail.com

² UFRRJ, SARMENTOAMD@GMAIL.COM

³ UFRRJ, NATHALIAFN18@GMAIL.COM

⁴ UFRRJ, gLEYTONLEONEL@GMAIL.COM

⁵ UFRRJ, LARISSA.APF@LIVE.COM

⁶ UFRRJ, AKUMMERLE@HOTMAIL.COM

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, Cumarinas, Imidazo-piridinas, Inibidores de AChE e BuChE

¹ UFRRJ, vitorsousa50898@gmail.com
² UFRRJ, SARMENTOAMD@GMAIL.COM
³ UFRRJ, NATHALIAFN18@GMAIL.COM
⁴ UFRRJ, gLEYTONLEONEL@GMAIL.COM
⁵ UFRRJ, LARISSA.APF@LIVE.COM
⁶ UFRRJ, AKUMMERLE@HOTMAIL.COM