

## 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  $\beta$ -amiloide, hiperfosforilação da proteína  $\tau$ , fragmentação e formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, falha na homeostasia de metais, e uma deficiência colinérgica.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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

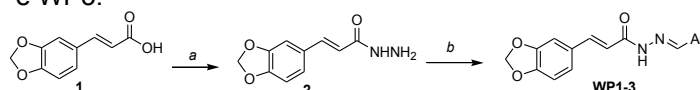
Os estudos de *docking molecular* foram realizados utilizando software AutoDock Vina,<sup>3</sup> e AutoDock Tools, e os resultados foram analisados utilizando Discovery. A estrutura da AChE com o código PBD 1EVE (*Tetronarce californica*), foi selecionada para o estudo. A metodologia foi validada pelo 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 Ellman.<sup>4</sup>

### 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,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ; (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  $\text{IC}_{50}$  de 2,04  $\mu\text{M}$ . A determinação dos  $\text{IC}_{50}$  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.

<sup>1</sup> Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* **2017**;13, 325-373; <sup>2</sup> Confaloni A, et al.. Promising therapies for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* **2016**, 22,2050-2056; <sup>3</sup>Trott 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; <sup>4</sup>Ellman et al. New and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.

