

Síntese de Indoís e Carbamatos Aromáticos Substituídos e Avaliação Anticolinesterásica

Mestrando: Arthur dos Santos Montanholi

Orientador: Edson dos Anjos dos Santos

Co-orientador: Jeandre Augusto dos Santos Jaques

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, considerada a demência de maior ocorrência no mundo, sendo responsável por mais de 80 % dos casos em pessoas idosas, levando ao progressivo declínio funcional, comportamental, mental e até mesmo da capacidade de realização de tarefas simples do cotidiano. Parte dos distúrbios desenvolvidos durante a DA estão amplamente relacionados às falhas no sistema colinérgico. Estudos mostraram que os níveis de acetilcolina (ACh) no cérebro de pessoas com DA são reduzidos, fato que está diretamente relacionado com os danos cognitivos da DA. Uma das formas de tratamento inclui o uso de inibidores da enzima Acetilcolinesterase (AChE) com intuito de aumentar o tempo de residência da ACh na fenda sináptica levando ao aumento da neurotransmissão colinérgica. Atualmente, os três fármacos disponíveis para o tratamento da DA que agem como inibidores da AChE, Donepezil, Galantamina e Rivastigmina, possuem problemas, como baixa biodisponibilidade, curta duração da ação biológica, efeitos terapêuticos estreitos e a alta toxicidade. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é realizar a síntese de compostos indólicos substituídos e carbamatos aromáticos substituídos, avaliar suas capacidades anticolinesterásicas e realizar a modelagem molecular dos compostos mais promissores. Como novos candidatos a inibidores da AChE foram planejadas 6 betaínas, 6 carbamatos substituídos e 6 compostos indólicos substituídos. Dentre os compostos planejados todas as betaínas e carbamatos foram sintetizados com rendimentos que variam de 28-100% e 2 dentre os 6 compostos indólicos foram sintetizados com rendimentos de 42,3% e 48%. Até o momento somente o potencial anticolinesterásico das betaínas foi avaliado e dentre os compostos testados somente um apresentou inibição, inibindo a atividade da enzima na concentração de 1000 μM , maior concentração testada. Visto que o composto apresentou atividade inibitória foi realizada a modelagem molecular para verificar quais tipos de interações existem entre o composto e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da enzima.

Palavras-chave: Alzheimer, acetilcolinesterase, betaína, carbamato.