

Atividade anticolinesterásica de híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina frente às enzimas AChE e BuChE

Paula Baréa¹ (PG), Carla M. B. Gomes¹ (PG), Valéria A. Barbosa¹ (PQ), Willian F. da Costa¹ (PQ), Maria Helena Sarragiotto¹ (PQ)* mhsarragiotto@uem.br

¹Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Química- Av. Colombo, 5790, Zona 7, 87020-900, Maringá- PR

Palavras Chave: β -carbolina, 1,3,5-triazina, atividade anticolinesterásica

Abstract

Anticholinesterase activity of β -carboline-1,3,5-triazine hybrids towards AChE and BuChE. Compounds **3-8** were active (IC₅₀ of 0.98 to 18.92 μ M) and highly selective for BuChE.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é clinicamente caracterizada por um déficit cognitivo, o qual está associado por meio da hipótese colinérgica, à perda de neurônios colinérgicos. O tratamento da DA geralmente é realizado com inibidores colinesterásicos que melhoram a sinalização colinérgica. Estudos recentes tem demonstrado que ambas as enzimas, acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), são alvos importantes no tratamento da DA.¹

Compostos β -carbolínicos são descritos como inibidores das enzimas AChE e BuChE, principalmente na forma de sais quaternários.^{2, 3} Em continuidade aos nossos estudos, neste trabalho avaliamos a atividade anticolinesterásica de sais de híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina frente AChE e BuChE, a fim de investigar a influência do núcleo triazínico e de diferentes substituintes nas posições-4 e -6, sobre atividade de β -carbolinas.

Resultados e Discussão

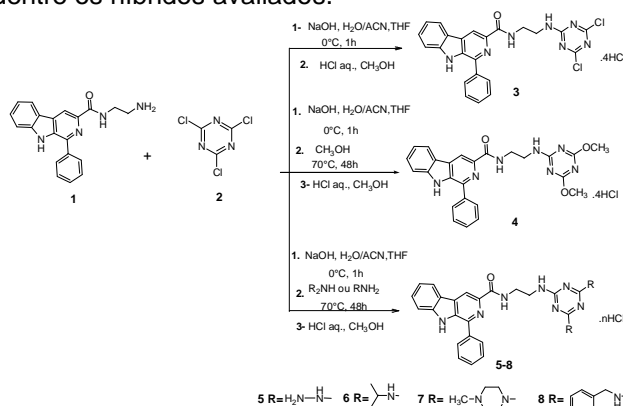
Os híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina foram preparados a partir da reação do intermediário **1** com 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, conforme descrito anteriormente pelo nosso grupo.⁴ Os sais (**3-8**) dos híbridos foram obtidos pelo tratamento com solução de HCl, em metanol (**Esquema 1**).

As atividades anticolinesterásicas dos compostos **3-8** foram avaliadas de acordo com o método espectrofotométrico de Ellman, frente às enzimas AChE e BuChE, utilizando-se donepezil como controle positivo.

Os resultados dos ensaios (**Tabela 1**) mostraram que todos os derivados preparados foram ativos e completamente seletivos para a BuChE, apresentando valores de inibição desta enzima na faixa de 0,98 a 18,82 μ M.

Os valores de IC₅₀ para os derivados **3-8** evidenciam que a atividade depende da natureza do substituinte (R) ligado ao anel triazínico. O composto **5**, contendo o grupo hidrazina, apresentou potente atividade (IC₅₀ = 0,98 \pm 0,40 μ M), sendo mais ativo

que o donepezil. Por outro lado, o derivado **8**, com o grupo benzila como substituinte, foi o menos ativo dentre os híbridos avaliados.



Esquema 1. Preparação dos híbridos **3-8**

Tabela 1. Valores de IC₅₀ para os compostos **3-8**

Composto	BuChE	AChE
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
3	10,20 \pm 0,40	>100
4	8,90 \pm 0,74	>100
5	0,98 \pm 0,40	>100
6	5,83 \pm 0,46	>100
7	11,98 \pm 0,38	>100
8	18,82 \pm 0,62	>100
Donepezil	2,93 \pm 0,82	10,79 \pm 0,15nm

Conclusões

Sais de híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina (**3-8**) inibiram seletivamente a enzima BuChE. O composto **5** apresentou maior atividade que o controle positivo donepezil, sendo um promissor candidato a agente anticolinesterásico no tratamento da doença de Alzheimer.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e DQI-UEM.

¹ Greig, N. H.; Utsuki, T.; Yu, Q.-S.; Zhu, X.; Holloway, H. W.; Perry, T.; Lee, B.; Ingram, D. K.; Lahiri, D. K. *Curr. Med. Res. Opin.* **2001**, *17*, 159.

² Rook, Y.; Schmidtke, k.; Gaube, F.; Schepmann, D.; Wünsch, B.; Heilmann, J.; Lehmann, J.; Winckler, T. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3611-3617.

³ Jin-Shuai, L.; Sai-Sai X.; Su-Yi, L.; Long-Fei, P.; Xiao-Bing, W.; Ling-Yi, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 6089–6104.

⁴ Baréa, P.; Gomes, C. M. B.; Sarragiotto, M. H. In: *BMOS*, **16**, **2015**, Búzios. *Resumos* (on-line). Disponível em: < http://www.bmos.com.br/Upload/BMOS2015_2015728225546.pdf >. Acesso em 31/01/2016.