



**RAIC 21/22**  
IX Reunião Anual de  
Iniciação Científica

**RAIDTEC 21/22**  
III Reunião Anual de Iniciação em  
Desenvolvimento Tecnológico  
e Inovação

# Nossas Cientistas:

mulheres e ciência no Brasil,  
ontem e hoje



1. Carolina Maria de Jesus  
2. Bertha Lutz  
3. Maria Conceição  
4. Lélia Gonzales  
5. Mayana Zatz  
6. Sonia Guimarães

## PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS ACILGUANIDINAS INDÓLICAS CANDIDATAS A INIBIDORES DE COLINESTERASES

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

**SANTOS; Mayara Carla dos <sup>1</sup>, OLIVEIRA; Leticia Bersot de <sup>2</sup>, NADUR; Nathalia Fonseca <sup>3</sup>, FERREIRA; Larissa de Almeida Peixoto <sup>4</sup>, CARUSO; Lucas <sup>5</sup>, KUMMERLE; Arthur Eugen <sup>6</sup>, LACERDA; Renata Barbosa <sup>7</sup>**

### RESUMO

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva na qual foi observada uma deficiência de neurônios colinérgicos intactos. A butirilcolinesterase (BuChE) juntamente com a acetilcolinesterase (AChE) são as enzimas colinesterásicas encontradas no sistema nervoso e juntas catalisam a hidrólise da acetilcolina (ACh), diminuindo os níveis do neurotransmissor e finalizando a comunicação entre as células nervosas, o que resulta na diminuição da função cerebral e, conseqüentemente, na perda progressiva de habilidades intelectuais. A butirilcolinesterase (BuChE) tem menor afinidade pela acetilcolina, se comparada a AChE, porém é crucial para o processo quando há presença de altos níveis de Ach. Desta forma, a BuChE parece ter papel importante na hidrólise da acetilcolina em estágios mais avançados da doença de Alzheimer (DA), sendo os inibidores seletivos desta enzima vislumbrados como potenciais candidatos para o tratamento desta doença. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivos o planejamento estrutural, a síntese, avaliação *in vitro* e *in silico*, de novos derivados acilguanidínicos indólicos planejados como inibidores de colinesterases. **Métodos:** O planejamento sintético dos novos derivados explorou o derivado *terc*-butil ((1H-indol-2-carboxamido) (metiltio)metileno)carbamato como intermediário-chave principal e, como etapa-chave a sua reação de condensação com benzilaminas substituídas de interesse, bem como seus homólogos superiores, para obtenção das acilguanidinas protegidas e posterior reação de desproteção em meio ácido para obtenção dos compostos finais. As acilguanidinas sintetizadas foram submetidas a triagem *in vitro* para avaliação da inibição das enzimas butirilcolinesterase e acetilcolinesterase através do método de Ellman. Adicionalmente foram realizados estudos de modelagem molecular. **Resultados e Discussões:** Os produtos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A triagem *in vitro* da inibição de AChE e BuChE

<sup>1</sup> PPGQ UFRRJ, mayaracarla@hotmail.com

<sup>2</sup> PPGQ UFRRJ, leticia.bersot@yahoo.com.br

<sup>3</sup> PPGQ UFRRJ, nathaliafn18@gmail.com

<sup>4</sup> PPGQ UFRRJ, larissa.apf@live.com

<sup>5</sup> PPGQ UFRRJ, lucascaruso4@gmail.com

<sup>6</sup> IQ UFRRJ, akummerle@hotmail.com

<sup>7</sup> DCFAR ICBS UFRRJ, renlacerda@yahoo.com.br

destacou dois derivados como inibidores seletivos de BuChE, os quais inibiram a atividade da BuChE em mais de 60% na concentração de 30  $\mu\text{M}$  e com  $\text{CI}_{50}$  de 5,99 e 5,49  $\mu\text{M}$ , respectivamente. A relação estrutura-atividade corroborou resultados prévios que já apontavam para a importância da função acilguanidina livre para a inibição de BuChE, e indica também que a presença de substituintes bromos no anel heteroaromático parece ser importante para a atividade desses derivados

**Conclusões:** Os resultados demonstraram que o planejamento estrutural foi bem sucedido, gerando 16 novas 1H-indol-2-acilguanidinas com estrutura química original planejadas de forma racional através de estratégias clássicas da Química Medicinal. As metodologias sintéticas e de purificação aplicadas se mostraram satisfatórias, gerando rendimentos de moderados a bons, e todos os compostos foram devidamente caracterizados por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . Como perspectivas futuras temos a realização de ensaios de atividade antioxidante e complexação com metais, além da proposição de novos análogos na tentativa de otimização da atividade anti-BuChE, bem como para uma melhor compreensão da relação estrutura-atividade.

**PALAVRAS-CHAVE:** acilguanidinas, indóis, butirilcolinesterase

<sup>1</sup> PPGQ UFRRJ, mayaracarla@hotmail.com  
<sup>2</sup> PPGQ UFRRJ, leticia.bersot@yahoo.com.br  
<sup>3</sup> PPGQ UFRRJ, nathaliafn18@gmail.com  
<sup>4</sup> PPGQ UFRRJ, larissa.apf@live.com  
<sup>5</sup> PPGQ UFRRJ, lucascaruso4@gmail.com  
<sup>6</sup> IQ UFRRJ, akummerle@hotmail.com  
<sup>7</sup> DCFAR ICBS UFRRJ, reniacerda@yahoo.com.br