

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS 7-ALCOXI-AMINO-4-(1-BENZIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-CUMARINAS PLANEJADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

Daniela Duarte Maciel (danielamaciel@ufrj.br)

Nathalia Fonseca Nadur (nathaliafn18@gmail.com)

Arthur E. Kummerle (akummerle@hotmail.com)

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, de início insidioso, caracterizada por declínio cognitivo acentuado e comprometimento da memória. Estratégias terapêuticas baseadas no uso de compostos híbridos com potencial inibitório para múltiplos alvos, como a enzima acetilcolinesterase (AChE) e a agregação de placas β -amiloides ($A\beta$), têm se mostrado promissoras, uma vez que permitem atuar simultaneamente em mecanismos centrais na instalação e progressão da doença. A AChE regula os níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, molécula fundamental nos processos de aprendizagem e memória, enquanto a agregação de placas $A\beta$ está diretamente associada à morte neuronal. Assim, a inibição combinada desses alvos representa uma abordagem potencialmente eficaz para o tratamento da DA.

Este trabalho tem como propósito a síntese e a avaliação farmacológica de novas cumarinas triazólicas, concebidas como inibidores competitivos e seletivos das colinesterases, moduladores de eventos fibrilares e agentes com potencial ação anti-neuroinflamatória. Esses compostos foram planejados

como candidatos promissores para o tratamento sintomático e para a modulação de processos patológicos envolvidos na Doença de Alzheimer (DA), visando contribuir tanto para o alívio dos sintomas quanto para a possível modificação da progressão da doença.

O estudo descreve uma rota sintética em várias etapas para a obtenção e modificação de derivados cumarínicos, com caracterização estrutural detalhada por RMN de ^1H e ^{13}C . A sequência inicia-se com a síntese da 7-hidroxicumarina, que após purificação por cromatografia forneceu um sólido branco com rendimento de 70 % e ponto de fusão de 235 °C, próximo ao valor de literatura (230 °C). Em seguida, a 7-hidroxicumarina foi submetida a reação de O-alkilação, originando 7-bromoalcoxi-cumarinas com rendimentos de 46 a 71 % e pontos de fusão entre 63 e 133 °C. A presença de hidrogênios em carbonos sp^3 no RMN ^1H confirmou a formação desses derivados. A posterior bromação na posição 3 gerou 3-bromo-7-bromoalcoxi-cumarinas em forma de sólidos amorfos coloridos, com rendimentos de 83 a 93 % e fusão entre 120 e 183 °C, evidenciada pela ausência do sinal de hidrogênio α -carboxílico. A etapa seguinte, um acoplamento de Sonogashira, produziu 7-(bromoalcoxi)-3-((trimetilsilil)etenil)-cumarinas, com rendimentos de 59 a 64 % e pontos de fusão de 105–143 °C; a presença de metilas ligadas ao silício foi confirmada no RMN ^{13}C . A desproteção $\text{S}_{\text{N}}2$ forneceu 7-(bromoalcoxi)-3-(etenil)-cumarinas com rendimentos de 83 a 93 %. Além disso, foi sintetizada uma azida por diazotação a baixa temperatura (0–5 °C), obtida como óleo alaranjado com rendimento de 79 %, cuja instabilidade impossibilitou análises completas. O derivado triazólico etil 2-{4-[7-(3-bromopropil)-2-oxo-2H-cumarina-3-il]-1H-1,2,3-triazol} foi obtido via “Click Chemistry”, identificado por singlete em 8,62–8,81 ppm no RMN ^1H , porém com baixo rendimento (6 %). Também foram preparadas p-toluenossulfonil-hidrazina (55,4 %) e N,N'-ditosil-hidrazina, ambas confirmadas por sinais característicos de hidrogênio e metilas aromáticas. Por fim, a tentativa de obtenção do α -diazó éster não teve sucesso, pois os espectros divergiram dos dados de literatura.

O presente projeto teve como objetivos gerais o desenvolvimento químico e avaliação farmacológica de diversos derivados de cumarinas e 1,2,4-triazóis planejados como inibidores competitivos e seletivos de colinesterases. Entretanto, fez-se necessário o redirecionamento do planejamento estrutural inicial, que previa modificações na posição 4 do anel cumarínico, devido problemas sintéticos, que não permitiram a desproteção dos intermediários 2 ao 3, referentes ao plano de trabalho original. Essa etapa era crucial para a

derivatização na posição 7 pretendida. Desta forma, um novo planejamento estrutural, baseado na síntese de novos derivados 1,2,3-triazol-cumarinas substituídas na posição 3 e 7, foi desenvolvido com base em evidências experimentais previamente obtidas no grupo de pesquisa do laboratório, indicando atividades de até 6 nM de potência inibitória sobre a AChE para essa classe de compostos.

Palavras-chave: cumarina; triazol; acetilcolinesterase; neuroinflamatórios; da.