

RESUMO - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA - QUÍMICA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS
DERIVADOS HIDRAZINO-TIAZÓIS DESENVOLVIDOS COMO INIBIDORES
DE ACETILCOLINESTERASE E BUTIRILCOLINESTERASE**

Isabella Souza Milione Do Amaral (isabellam@ufrj.br)

Luanny Duque E. Guimarães (launny@ufrj.br)

Lucas Caruso (lucascaruso4@gmail.com)

Nathalia Fonseca Nadur (nathaliafn18@gmail.com)

Larissa De Almeida Peixoto Ferreira (larissa.apf@live.com)

Gleyton Leonel Silva Sousa (gleytonleonel@gmail.com)

Arthur E. Kummerle (akummerle@hotmail.com)

Renata Barbosa Lacerda (renlacerda24@gmail.com)

A doença de Alzheimer se apresenta como a forma mais comum e frequente de demência no mundo, sendo caracterizada pela degeneração progressiva do desempenho cognitivo, afetando, assim, a memória, o comportamento e a consciência do paciente. O sistema colinérgico desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica, na regulação da neurogênese e na neuroproteção do sistema nervoso central. Ao ser liberada da membrana do neurônio pré-sináptico, a acetilcolina adentra a fenda sináptica, sofrendo a ação das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) - hidrólise. Esta ação enzimática, uma vez bloqueada, permite um maior acúmulo e concentração do neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica,

prolongando a duração da sua atividade e atenuando os danos cognitivos apresentados pelo portador da doença de Alzheimer. Como forma de previsão do encaixe, a modelagem molecular foi realizada, observando capacidades de interação semelhantes àquela encontrada no fármaco donepezila. O projeto visa a síntese de compostos tendo como base a estrutura molecular do fármaco comercial donepezila e a atividade inibitória contra as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase desempenhada pelo anel tiazólico, como descrito na literatura. A metodologia empregada na síntese dos compostos IM01-06 não foi aquela planejada, uma vez que adversidades reacionais ocorreram. Apesar disto, a rota sintética foi alterada a fim de alcançar tais compostos, modificando as etapas. Os compostos IM01-06 foram obtidos a partir de uma rota sintética composta por quatro etapas. A primeira etapa consiste na alquilação do reagente 4-hidroxibenzaldeído com 1,2-dibromoetano (IM01-03)/1,3-dibromopropano (IM04-06), na presença de carbonato de potássio em acetonitrila, sob refluxo e agitação. A reação é acompanhada por meio de cromatografia em camada fina analítica, até que seja possível observar a finalização. Nesta primeira etapa, os aldeídos alquilados são isolados por cromatografia líquida de adsorção em coluna flash e diferentes misturas de acetato de etila e n-hexano como fase móvel. A segunda etapa se baseia na aminação dos aldeídos alquilados previamente, empregando a piperidina. Esta etapa é realizada sob aquecimento, agitação e adotando acetonitrila novamente como solvente. A terceira e penúltima etapa consiste na adição de tiossemicarbazida aos aldeídos já aminados, em etanol, sob aquecimento e agitação, utilizando novamente o equipamento Isolera Four para purificação. A última etapa é caracterizada pela ciclização da 2-bromoacetofenona com os intermediários, em etanol, sob agitação e aquecimento, obtendo os produtos finais. A série foi sintetizada com bons rendimentos e >95% de pureza, caracterizados utilizando a Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C , a Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massas (LC-MS) e HPLC-DAD. O composto IM01 foi submetido à avaliação inibitória enzimática a fim de elucidar a sua capacidade frente às enzimas-alvo acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, por meio do método espectrofotométrico adaptado de Ellman. Os resultados deste ensaio mostraram inibição 95,3% a 30 μM frente a BChE e AChE, com valores de IC_{50} de $0,608 \pm 0,059$ e $1,086 \pm 0,086$, respectivamente. Os demais compostos foram sintetizados, caracterizados e aguardam a avaliação enzimática. A análise de todos os compostos permitirá a qualificação do espaçador mais ideal

levando em consideração a ação inibitória frente as enzimas AChE e BChE, além do planejamento de derivados para sínteses e avaliações futuras.

1. LISTA, S. et al. Determinants of approved acetylcholinesterase inhibitor response outcomes in Alzheimer's disease: relevance for precision medicine in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, v. 84, p. 101819, 1 fev. 2023.

2. FRINCHI, M. et al. Heat shock protein (Hsp) regulation by muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) activation in the rat hippocampus. *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 8, p. 6107–6116, ago. 2018.

3. SIMCHOVITZ, A.; HENEKA, M. T.; SOREQ, H. Personalized genetics of the cholinergic blockade of neuroinflammation. *Journal of Neurochemistry*, v. 142 Suppl 2, n. Suppl Suppl 2, p. 178–187, ago. 2017.

Palavras-chave: doença de alzheimer; hidrazino-tiazóis; inibidores de colinesterase.