

DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS BENZIL-PIPERAZINO-3-AMINO-1,2,4-TRIAZÓIS PLANEJADOS COMO ICOX-2 E IACHE CANDIDATOS A PROTÓTIPOS ÚTEIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Maria Clara Silva De Moraes (clarity@ufrj.br)

Manuelle Cunha Da Silva (manuellecunhaa@gmail.com)

Arthur E. Kummerle (akummerle@hotmail.com)

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo comprometimento de funções cognitivas e perda de memória. A medida que a doença evolui em um indivíduo, a capacidade dele de realizar atividades básicas do cotidiano, como trabalho, lazer ou autocuidado são comprometidas. Histopatologicamente a DA é caracterizada por disfunções sinápticas e morte neuronal nas regiões cerebrais que são responsáveis por funções cognitivas, como o hipocampo. [2] Algumas das características presentes no tecido cerebral em pacientes acometidos com Alzheimer incluem o acúmulo de placas β -amiloides, presença de filamentos anormais da proteína tau, além da ativação da glia e do processo inflamatório. [2] Baseada nesses marcadores neuropatológicos, hipóteses de mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer foram propostos, tendo como principal a hipótese colinérgica. Esta propõe que disfunções em neurônios transmissores de acetilcolina contribuem para déficits de desempenhos cognitivos, como memória e aprendizado.[3] Diante disso, fármacos que atuam como potencial inibidor de colinesterases têm sido desenvolvidos contra o Alzheimer com o objetivo de aumentar a disponibilidade de acetilcolina na

fenda sináptica de neurônios colinérgicos, compensando o déficit desse neurotransmissor associado ao declínio cognitivo da doença. Desta forma, este projeto tem como objetivo o planejamento e síntese de derivados benzil-piperazino-3-amino-1,2,4-triazóis idealizados a partir da hibridação molecular do núcleo triazínico, descrito na literatura como neuroprotetor, e a subunidade benzil-piperazina, semelhante ao grupo farmacofórico presente no fármaco donepezila, o qual apresenta atividade inibitória de acetilcolinesterase. A abordagem sintética dos compostos propostos, envolve um protocolo de síntese de compostos 3-amino-1,2,4-triazóis-N-1,5-trissubstituídos[4] já desenvolvido anteriormente por nosso grupo. A construção e modificação do núcleo triazólico envolveu inicialmente o uso de S-metil-isotioureia que foi protegida de forma seletiva com anidrido-Boc. Esse composto resultante da reação de proteção foi caracterizado por RMN e apresentou um rendimento de 20%. Em seguida, realizou-se a acilação desse intermediário com cloreto de benzoíla, fornecendo um produto em 38% caracterizado por RMN. Em seguida, o intermediário acilado foi reagido com fenilidrazina originando o núcleo 1,2,4-triazólico em 74%, também caracterizado por RMN. Nesse momento o núcleo 1,2,4-triazol está sendo funcionalizado pela introdução de espaçadores alquílicos com cadeias variando de 2 a 4 metilenos. Em etapa subsequente será feita a inserção do grupamento benzil-piperazina e a etapa final de desproteção do grupamento Boc, desta forma atingindo a série de compostos previstos.

REFERÊNCIAS

Franco, D. de F. P. Síntese e avaliação farmacológica de novos 3-amino-1,2,4-triazóis como inibidores de enzimas envolvidas na doença de Alzheimer. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 2020

[2] Serenikii Adriana, et al. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features, 2008.

[3] Falco, Anna De, et al. Alzheimer's disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives. Quimica nova, 2015.

[4] Santos, S. N., et al. Regioselective Microwave Synthesis and Derivatization of 1,5-Diaryl-3-Amino-1,2,4-Triazoles and a Study of Their Cholinesterase Inhibition Properties. RSC Adv. 2019, 9 (35), 20356–20369.

Palavras-chave: doença de alzheimer; colinesterases; 1,2,4-triazóis.