

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS 3-(1,2,3-TRIAZOL)-
NAH-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) caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social (1). A DA é a principal causa de declínio cognitivo em adultos, sobretudo idosos, representando mais da metade dos casos de demência. O uso de compostos híbridos com potencial inibidor para mais de um alvo, como a enzima acetilcolinesterase (AChE), agregação β -amiloide e GSK-3 β vem sendo apontado como de grande valia para o tratamento da DA devido a possibilidade de inibir simultaneamente alvos que contribuem para a instalação e manutenção da doença (2). Desta forma, o objetivo geral deste trabalho é a síntese e a avaliação farmacológica das novas cumarinas-1,2,3-triazólicas, planejadas como inibidores competitivos e seletivos das colinesterases e de eventos fibrilares, e anti-neuroinflamatórios como possíveis agentes úteis no tratamento sintomático e modificadores de processos envolvidos na DA. A etapa sintética inicia-se pela síntese da 7-hidroxycumarina através de uma condensação de Pechmann, com rendimento de 70%. Posteriormente, realizou-se uma reação de O-alkilação com uma série de dibrometos com diferentes tamanhos de cadeia (2 e 3 carbonos) em meio básico. O rendimento

obtido após processo de purificação em coluna cromatográfica foi de 46 e 54%, respectivamente. Em seguida foi realizado a bromação da posição 3 do núcleo cumarínico via reação de bromação em meio ácido, com rendimentos de 87 e 93%. Na etapa seguinte foi realizada a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira para a obtenção do composto 7-(bromoalcoxi)-3-((trimetilsilil)etenil)-cumarina, que após purificação em coluna cromatográfica apresentou rendimentos de 54 e 62%. O alcino-TMS obtido foi então submetido a uma reação de desproteção com rendimentos de 76 e 94%. Paralelamente, a azido-acetato de etila foi obtida através da reação de substituição nucleofílica entre o bromoacetato de etila e o nucleófilo azida de sódio, com rendimento de 96%. A reação de ciclização 1,3-dipolar conhecida como “click-chemistry” entre os alcinos e a azida, para a formação do heterociclo 1,2,3-triazol, está em fase de testes. A síntese dos compostos planejados está sendo executada de forma satisfatória e todos os compostos obtidos foram caracterizados estruturalmente através de análises de RMN ¹H e ¹³C. As perspectivas sintéticas consistem nas reações para obtenção da N-acilidrazona, para assim se obter os compostos híbridos 7-alcoxi-amino-3-triazol-NAH-cumarinas planejados, além de submetê-las a testes farmacológicos para avaliar a atividade dos compostos quanto à inibição das colinesterases e possivelmente sobre a agregação β-amiloide. Ademais, serão realizadas avaliações em modelos teóricos de permeabilidade ao sistema nervoso central e de interação com os biorreceptores alvos por modelagem molecular.

(1) Forlenza, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. psiquiatr. clín.* 2005, 32 (3),137–148. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006>.

(2) Huang, L.; Su, T.; Shan, W.; Luo, Z.; Sun, Y.; He, F.; Li, X. Inhibition of Cholinesterase Activity and Amyloid Aggregation by Berberine-Phenyl-Benzoheterocyclic and Tacrine-Phenyl-Benzoheterocyclic Hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20 (9), 3038–3048. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.02.059>.

Palavras-chave: palavras chave: cumarina; triazol; n-acilidrazona; acetilcolinesterase; neuroinflamatórios; doença de alzheimer.