



**Síntesis de sistemas híbridos del tipo Aminopirimidina-triazol con potencial actividad inhibitoria de BACE1.**

**Karen Julieth Macías Landinez**

**Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas**  
Facultad de Ciencias  
Programa de Química  
Bogotá, Colombia  
Diciembre, 2021

## **Síntesis de sistemas híbridos del tipo Aminopirimidina-triazol con potencial actividad inhibitoria de BACE1**

**Karen Julieth Macías Landinez**

Trabajo presentado como requisito para optar al título de:

**Química**

Director (a):  
Daniel Ernesto Vicentes  
MSc Química

Grupo de Investigación:  
Grupo de Investigación en Productos Naturales UDCA

**Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas**  
Facultad de Ciencias  
Programa de Química  
Bogotá, Colombia  
Diciembre, 2021

**Nota de aceptación:**

**Aprobado por el Comité de Programa en cumplimiento de los requisitos exigidos por el Acuerdo Superior N° 11 de 2017 y Acuerdo Académico N° 41 de 2017 para optar al título de (*escriba el nombre del Programa*)**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Bogotá, \_\_Día\_\_ de \_\_Mes\_\_ de \_\_Año\_\_**



*A mi mamá.*

## RESUMEN

En la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedades de alto impacto como la enfermedad de Alzheimer y de los diferentes tipos de cáncer, se hace necesario el desarrollo de nuevas moléculas que puedan ser evaluadas como una opción para el desarrollo de nuevos tratamientos. Durante este trabajo se sintetizaron cuatro compuestos híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina que fueron purificados mediante cromatografía de columna (CC) e identificados mediante espectroscopia RMN. Para la obtención de los compuestos híbridos de interés se realizó la síntesis de los correspondientes precursores, los cuales fueron utilizados directamente sin previa caracterización.

Dos de los productos obtenidos fueron evaluados frente células de cáncer cerebral (línea celular U87-MG).

**Palabras Claves:** Híbridos fusionados triazol-pirimidina, actividad biológica, cromatografía, elucidación estructural.

**CONTENIDO**

	<b>Pag.</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>CONTENIDO.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS Y/O GLOSARIO.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>Síntesis de los precursores.....</b>	<b>15</b>
<b>Síntesis de los compuestos reducidos.....</b>	<b>15</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>6. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 Amino pirimidinas con actividad frente a BACE-1.....	12
Figura 2 Derivados triazol con actividad frente a GBM. ....	13
Figura 3 Síntesis de 4-alkilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidinas. ....	17
Figura 4 Síntesis sistemas reducidos.....	17
Figura 5 Síntesis de híbridos fusionados tipo triazol-pirimidina. ....	18
Figura 6 Espectro RMN <sup>1</sup> H (400MMHz, CDCl <sub>3</sub> ) del compuesto 10.....	18
Figura 7 Resultados actividad biológica compuestos 10 y 12. ....	19

**LISTA DE TABLAS**

	<b>Pag.</b>
Tabla 1 Resultados experimentales para reacción ciclación sistemas híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina. ....	18



**LISTA DE SÍMBOLOS Y/O GLOSARIO**

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>CC</b>	Cromatografía en columna
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>AcOMet</b>	Acetato de Metilo
<b>AcOEt</b>	Acetato de Etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub></b>	Ditionito de Sodio
<b>NaNO<sub>2</sub></b>	Nitrito de Sodio
<b>APP</b>	Proteína precursora amiloide
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>A<math>\beta</math></b>	Péptido $\beta$ -Amiloide
<b>CCM</b>	Curcumina
<b>GBM</b>	Glioblastoma humano
<b>HL-69</b>	Línea celular para leucemia
<b>MCF-7</b>	Línea celular cáncer de mama
<b>T96G</b>	Línea celular glioblastoma
<b>HeLa</b>	Línea celular cáncer cérvico-uterino
<b>U87-MG</b>	Línea celular glioblastoma humano

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas específicamente la enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por la pérdida progresiva de la cognición y de la mayoría de las actividades que se desarrollan en la vida cotidiana, esta enfermedad afecta más del 13% de la población mayor de 65 años y el 43% mayor de los 85 años, los cambios de comportamiento que presentan los pacientes incluyen tics, depresión y en algunos casos extremos psicosis (Samanta et al. 2006). En el Informe Mundial sobre la EA (Alzheimer's Disease International) para el año 2013 se estimó que en el 2030 habrá un aproximado de 65,7 millones de pacientes con trastornos neurológicos y 135 millones para el 2050, casi dos tercios de estos pacientes vivirán en países de ingresos bajos y medios, en World Alzheimer Report 2010 se menciona que el 89% del total de los costos sociales globales en demencia se producen en los países de ingresos altos, el 10% en los países de ingresos medios y menos del 1% en los países bajos de ingresos, para el 2010 se estima que el gasto mundial total en demencia fue de US\$ 604.000 millones (\$ 2.305 billones COP) lo cual corresponde al 1,0% del PIB agregado a nivel mundial (Aranda, M., & Calabria 2019).

El desarrollo de la EA tiene como característica una serie de eventos que impiden o dificultan determinadas funciones neuronales, por lo cual, se considera esta enfermedad como un síndrome y hasta el momento no se ha encontrado un solo mecanismo biológico que explique la enfermedad en su totalidad ya que existen varios factores genéticos, ambientales, fisiológicos y patológicos (Rommy 2005), dentro de la sintomatología más frecuente en pacientes con EA se encuentra la deficiencia mental y cognitiva, trastornos de la personalidad y anomalías intelectuales, lo cual dificulta la calidad de vida y provoca un deterioro físico (Uddin et al. 2020).

Se han encontrado tres hipótesis neuropatológicas para el avance de la EA, el depósito extracelular de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) para producir placas neuríticas, ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) y degeneración sináptica (Uddin et al. 2020). Varios estudios afirman que el factor principal riesgo en la EA corresponde al  $A\beta$ , ya que este juega un papel importante tanto en el inicio como en la propagación de la enfermedad. El  $A\beta$  se genera a partir de la proteína precursora amiloide (APP) esto se da mediante la enzima de escisión 1

de la APP del sitio beta (BACE-1,  $\beta$ -secretasa) (Haass 2004), se conoce como “cascada de  $\beta$ -amiloide” a un cambio en el procesamiento de la APP lo cual genera un aumento en la producción del péptido A $\beta$ , que induce a la formación del núcleo de las placas lo cual provoca la fosforilación, el desgaste neuronal y la demencia clínica (Mudher and Lovestone 2002). En el desarrollo de compuestos con actividad frente a BACE-1, los investigadores de Astex Therapeutics y Astra-Zeneca (Stachel 2009) han reportado una generación de nuevos prospectos los cuales contienen núcleos de aminopirimidina o derivados de éstas como se ve en la figura 1 (Evin Genevieve, Lessene Guillaume 2011).

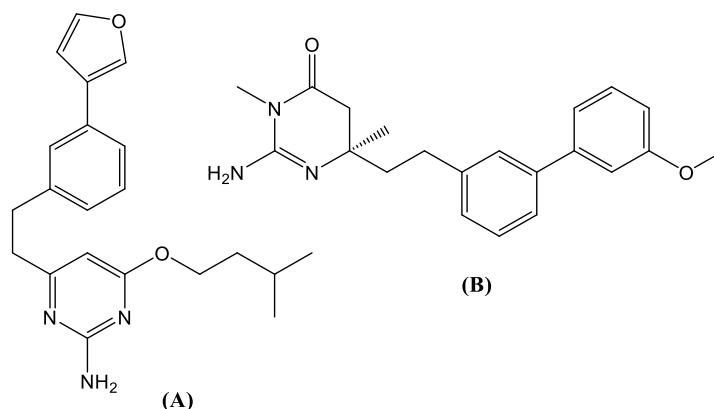


Figura 1 Amino pirimidinas con actividad frente a BACE-1. (A) (Albert J, Chessari G, Congreve MS, Edwards P, Murray C and Al, n.d.)(B) (Congreve M, Aharony D, Albert J, Callaghan O, Campbell J and R 2007)

Otro grupo de enfermedades de alto impacto son las que se denominan como cáncer las cuales se caracterizan por el desarrollo de alteraciones asociadas en los genes y proteínas que intervienen en la proliferación celular (Fragoso, L. R., Baltasar, E. H., & Esparza 2004). Uno de los tipos de cáncer más complejos debido a su sintomatología es el cáncer cerebral ya que el cerebro es un órgano delicado y una vez que se ataca tiene pocos elementos para defenderse (Alvarez-Lemus1 and T. López-Goerne 2012), los principales desafíos que se presentan en el tratamiento para este tipo de cáncer son: la impasividad del tumor en el tejido cerebral, la resistencia de las células de glioma (tumor celebrar primario) a las terapias tradicionales, el microambiente tumoral inmunosupresor y el inmunoprivilegio del sistema nervioso central (Candolfi and Candolfi 2014).

Existen una gran variedad de estrategias para el desarrollo de nuevos tratamientos para los gliomas, las más relevantes de estas son: terapias físicas (Novo TTF-100 A), tratamiento antiviral, terapias antiangiogénicas, terapia dirigida contra señales intracelulares de crecimiento, vacunas antitumorales, modulación inmune a través de inhibición de

“checkpoints”, virus oncolíticos y terapia génica (Valenzuela 2017), una alternativa a todos estos tratamientos es implementar productos nuevos derivados de la dieta diaria que muestren actividades quimiopreventivas, un ejemplo de estos es la curcumina (CCM), compuesto natural tipo fenólico aislado de la cúrcuma, esta ha evidenciado inhibición de la proliferación del cáncer mediante la detección del ciclo celular y la citotoxicidad contra las células HL-69 (Leucemia), MCF-7 (cáncer de mama) (Karunagaran D, Rashmi R 2005), T98G (Glioblastoma)(Karmakar S, Banik NL 2006), HeLa (cáncer cérvico-uterino) (Karunagaran D, Rashmi R 2005) y U87MG de glioblastoma (GBM) maligno humano (Karmakar, Banik, and Ray 2007).

Aun cuando se evidencia una gama amplia en los tratamientos para la GBM existen factores que aún no se logran controlar y por lo que se estudian compuestos del tipo 1,2,3-triazol debido a su amplio espectro de aplicaciones biológicas (Dheer, Singh, and Shankar 2017), antituberculoso (Boechat et al. 2011), anticonvulsivo (Song and Deng 2018), actividades antivirales (Jordão et al. 2011), anticancerígenas (Bollu et al. 2015), entre otras.

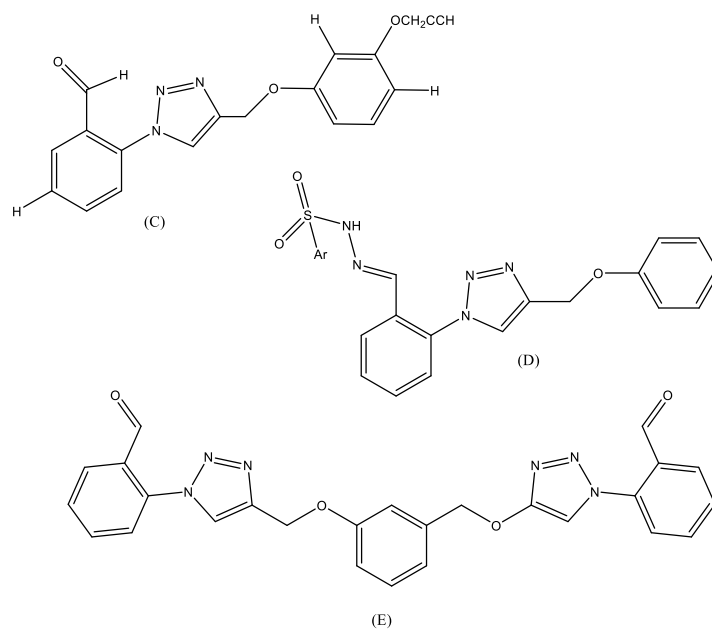


Figura 2 Derivados triazol con actividad frente a GBM.

Teniendo en cuenta el potencial biológico de este tipo de compuestos y de las pirimidinas, así como la necesidad de unas nuevas alternativas, en este trabajo se desarrolló la síntesis de cuatro compuestos híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina. De los cuales se conoce que estos núcleos han presentados actividad inhibitoria frente a EA y la línea celular U87MG en Glioma (cáncer cerebral) (Aissa et al. 2021).

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo general

Realizar la síntesis y caracterización de sistemas híbridos del tipo aminopirimidina-triazol con potencial actividad inhibitoria de BACE-1.

### Objetivos específicos

- Realizar la síntesis de los intermediarios aminopirimidínicos y corroborar su identidad mediante propiedades físicas.
- Realizar la síntesis de sistemas híbridos aminopirimidina-triazol por medio de reacciones de reducción, seguidas de ciclaciones a partir de nitrito de sodio en medio ácido.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Síntesis y caracterización mediante técnicas espectroscópicas de cuatro compuestos derivados triazol-primidina.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### **Síntesis de los precursores**

Según la metodología reportada en la literatura (Marchal et al. 2010), para la síntesis de los precursores tipo 4-alquilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidina, se agito a temperatura ambiente una mezcla equimolar del 2-amino-4,6-dimetoxi-5-nitrosopirimidina con las correspondientes aminas, empleando como solvente etanol. Una vez finalizada la reacción el sólido fue filtrado, lavado con agua destilada y secado a 60°C.

#### **Síntesis de los compuestos reducidos**

Se peso un aproximado de 100 mg de la correspondiente 4-alquilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidina, la muestra se disolvió en una mezcla de solventes MeOH:H<sub>2</sub>O (3:1), se calentó hasta ebullición y se agregó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> hasta evidenciar perdida de la coloración en la solución, el producto fue filtrado y concentrado a presión reducida. A la solución resultante se le realizaron extracciones con AcOEt (Acetato de metilo). La fase orgánica se llevó a sequedad y el producto resultante fue utilizado inmediatamente para la siguiente reacción, esto debido a la tendencia a degradarse de estos compuestos (Vicentes et al. 2019).

#### **Síntesis triazoles**

La totalidad del compuesto reducido este se trató con ácido acético 6mL (104,9 mmol) y NaNO<sub>2</sub>, se agitó a temperatura ambiente durante 24h, con NaOH 15% se neutralizó la reacción, al tener la solución neutralizada se realizaron extracciones con DCM o AcOEt, la fase orgánica se llevó a sequedad, el producto seco se purificó y se realizaron estudios espectroscópicos.

#### **Purificación y caracterización.**

La purificación se realizó mediante columna cromatográfica por gravedad (CC) en sílica gel. Los puntos de fusión fueron tomados en un fusiómetro Stuart SM10. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron tomados en un espectrómetro Bruker Avanced-DRX 400MHz, utilizado CDCl<sub>3</sub> y DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

**Cultivos celulares y ensayo de citotoxicidad.**

En colaboración con el grupo de investigación GIBCA de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, se evaluó el efecto citotóxico de los compuestos 10 y 12 en las líneas celulares de cáncer glioblastoma humano U87-MG, esto mediante un ensayo MTT con duplicado, las concentraciones empleadas fueron 0, 15, 30 y 60  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el desarrollo de este trabajo se partió de los precursores del tipo 4-alkilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidina y sus respectivos sustituyentes los cuales fueron obtenidos según lo reportador por Marchal como se muestra en la siguiente figura:

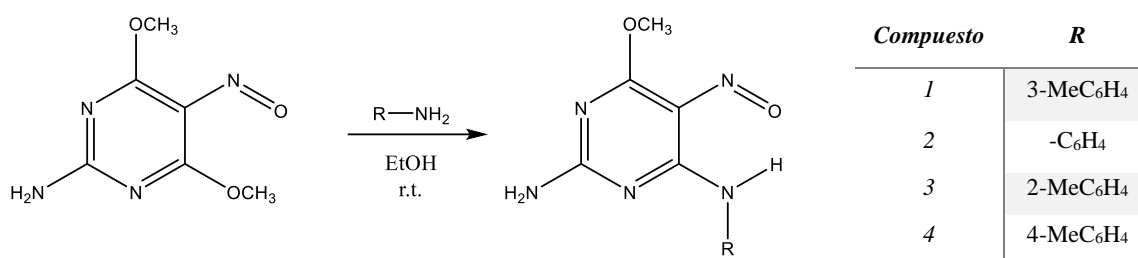


Figura 3 Síntesis de 4-alkilamino-6-metoxi-5-nitrosopirimidinas.

Una vez obtenido el precursor se realizó la síntesis de los sistemas reducidos siguiendo la metodología reportada en literatura (Vicentes et al. 2019), como se muestra en la siguiente figura:

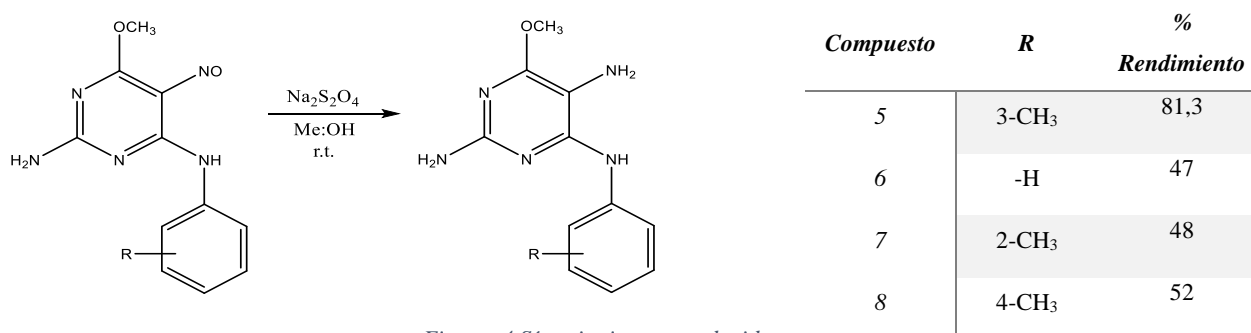


Figura 4 Síntesis sistemas reducidos.

Los compuestos obtenidos anteriormente fueron aislados y utilizados inmediatamente para la generación de los sistemas híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina, esto debido a que tienden a oxidarse con facilidad.



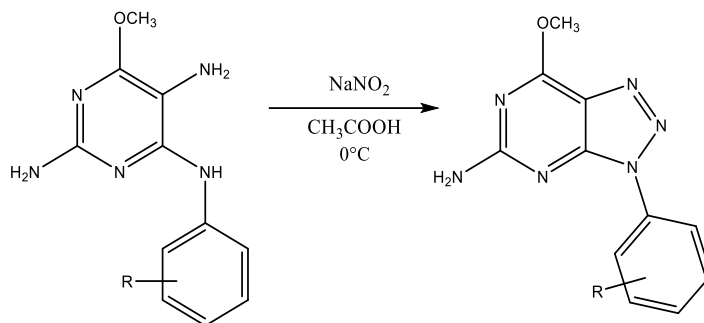


Figura 5 Síntesis de híbridos fusionados tipo triazol-pirimidina.

Compuesto	R	% Rendimiento	Punto de fusión (°C)	RF
9	3-CH <sub>3</sub>	91.9	163-166	0.6
10	-H	25.3	183-185	0.61
11	2-CH <sub>3</sub>	68	169-170	0.3
12	4-CH <sub>3</sub>	30.08	180-182.5	0.52

Tabla 1 Resultados experimentales para reacción ciclación sistemas híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina.

Con el fin de verificar la generación de los sistemas híbridos fusionados de tipo triazol-pirimidina, se realizó el análisis espectroscópico RMN-<sup>1</sup>H a una estructura de ellas y el espectro resultante se puede ver en la figura a continuación:

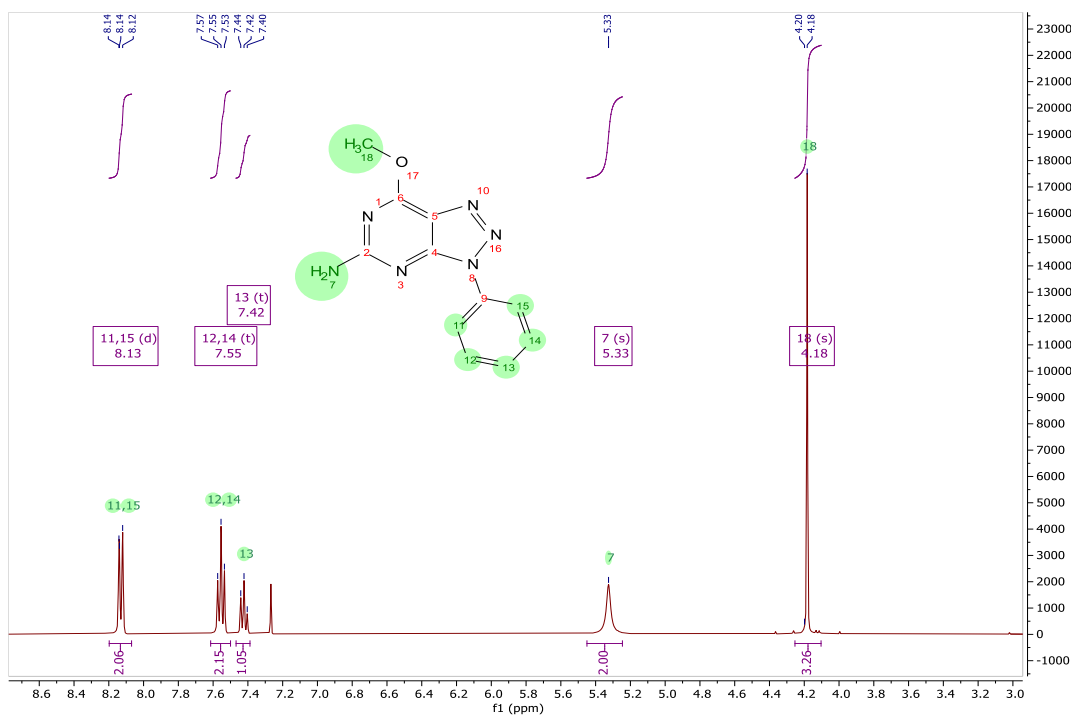


Figura 6 Espectro RMN <sup>1</sup>H (400MMHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 10.

De las señales más características se encuentra la correspondiente al grupo metoxilo (-CH<sub>3</sub>) en la posición 18 que aparece en  $\delta = 4,18$  ppm (s, 3H) que integra para tres hidrógenos, la siguiente señal aparece en  $\delta = 5.33$  ppm (s, 2H) integra para dos hidrógenos y corresponde a la amina primaria (-NH<sub>2</sub>). Respecto al anillo aromático se evidencian una señal correspondiente al hidrogeno en la posición 13 presenta una señal en  $\delta = 7.42$  (t, J=7.5 Hz, 1H) que integra para un hidrógeno, los hidrógenos en la posición 12 y 14 presenta una señal en  $\delta = 7.55$  ppm (t, J=7.8 Hz, 2H) que integran cada uno para un hidrógeno ya que los dos carbonos tendrán ambientes químicos muy similares, la señal correspondiente a los hidrógenos en las posiciones 11 y 15 presentan señales en  $\delta = 8.13$  ppm (d, J=8.5 Hz, 2H) que integra cada uno para un hidrógeno.

De esa manera se evidencia la obtención de los productos deseados, se muestra el análisis espectroscópico para una estructura del compuesto 10, los demás compuestos están en vía a ser analizados en su totalidad.

En cuanto a la actividad biológica se evaluaron los compuestos 10 y 12 en líneas celulares U87-MG (cáncer glioblastoma humano) y los resultados para la prueba MTT se evidencia en las siguientes gráficas:

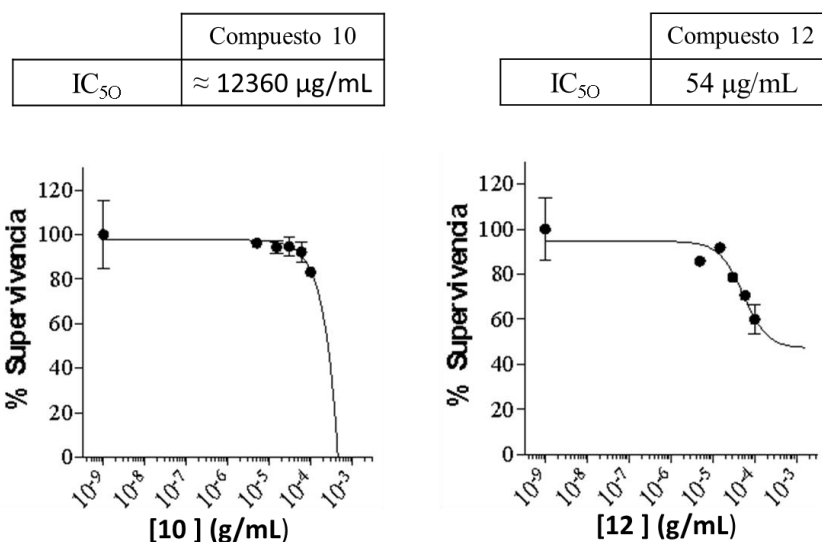


Figura 7 Resultados actividad biológica compuestos 10 y 12.

Estos ensayos MTT se realizaron a las siguientes concentraciones 0, 15, 30 y 60 µg/mL las gráficas obtenidas nos reportan el comportamiento del porcentaje de supervivencia de las células a medida que varía la concentración de cada uno de los compuestos, para el

compuesto 10 no se observa potencial inhibitorio del crecimiento  $IC_{50}$  de 12360  $\mu\text{g/mL}$ , es decir este compuesto no es viable. Por otro lado, para el compuesto 12 se obtiene un  $IC_{50}$  de 54  $\mu\text{g/mL}$  este representa cierto potencial inhibitorio del crecimiento celular pero tampoco es viable.

## 5. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de cuatro sistemas reducidos y sus respectivos híbridos fusionados del tipo triazol-pirimidina. De acuerdo con el espectro obtenido se verifica la identidad del compuesto, sin embargo, para tener una mejor caracterización del producto obtenido se espera tener la totalidad de los experimentos de resonancia que confirmen la identidad del compuesto.

Para los compuestos 10 y 12 los valores  $IC_{50}$  obtenidos para su actividad biológica fueron de 12360  $\mu\text{g/mL}$  y 54  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente, ninguno de los dos compuestos evidenció viabilidad frente a esta línea de cáncer.

## 6. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con los estudios de actividad biológica de estos híbridos fusionados de tipo triazol-pirimidina sobre las líneas celulares de Alzheimer, otros tipos de cáncer, en líneas celulares sanas y realizar estudios espectroscópicos y espectrométricos para los sistemas híbridos restantes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Aissa, Imen, Zaineb Abdelkafi-Koubaa, Karim Chouaïb, Maroua Jalouli, Amine Assel, Anis Romdhane, Abdel Halim Harrath, Naziha Marrakchi, and Hichem Ben Jannet. 2021. "Glioblastoma-Specific Anticancer Activity of Newly Synthesized 3,5-Disubstituted Isoxazole and 1,4-Disubstituted Triazole-Linked Tyrosol Conjugates." *Bioorganic Chemistry* 114: 105071. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105071>.
- Albert J, Chessari G, Congreve MS, Edwards P, Murray C, Patel S, and Et Al. n.d. "Preparation of Dihydroisoquinolin-1-Amines for Treating or Preventing Ab Related Pathologies Such as Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, Neurodegeneration and Dementia. WO Patent 2007058583." *Astrazeneca AB S, Astex Therapeutics Ltd*.
- Alvarez-Lemus1, M., and T. López-Goerne. 2012. "Nanotecnología y Cáncer: Aplicación Al Tratamiento de Tumores Cerebrales." *Arch Neurocién (Mex)* 17 (2): 102–9.
- Aranda, M., & Calabria, A. 2019. "Impacto Económico-Social de La Enfermedad de Alzheimer." *Neurología Argentina*.
- Boechat, Nubia, Vitor F Ferreira, Sabrina B Ferreira, Maria de Lourdes G Ferreira, Fernando de C da Silva, Monica M Bastos, Marilia dos S Costa, et al. 2011. "Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against Mycobacterium Tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) Strain." *Journal of Medicinal Chemistry* 54 (17): 5988–99. <https://doi.org/10.1021/jm2003624>.
- Bollu, Rajitha, Jyothsna Devi Palem, Rajashaker Bantu, Vijayacharan Guguloth, Lingaiah Nagarapu, Sowjanya Polepalli, and Nishant Jain. 2015. "Rational Design, Synthesis and Anti-Proliferative Evaluation of Novel 1, 4-Benzoxazine-[1, 2, 3] Triazole Hybrids." *European Journal of Medicinal Chemistry* 89: 138–46.

- Candolfi, M, and Marianela Candolfi. 2014. "Terapia Génica Citotóxica Para El Tratamiento Del Cáncer Cerebral." *Neurología Argentina* 6 (4): 217–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.05.002>.
- Congreve M, Aharony D, Albert J, Callaghan O, Campbell J, Carr, and et al. R. 2007. "Application of Fragment Screening by X-Ray Crystallography to the Discovery of Aminopyridines as Inhibitors of  $\gamma$ -Secretase." *J Med Chem* 50: 1124–32.
- Dheer, Divya, Virender Singh, and Ravi Shankar. 2017. "Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles: Current Developments." *Bioorganic Chemistry* 71: 30–54. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- Evin Genevieve, Lessene Guillaume, Wilkins Simon. 2011. "BACE Inhibitors as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimers Disease: Focus on Bioactivity." *Recent Patents on CNS Drug Discovery (Discontinued)* 6 (2).
- Fragoso, L. R., Baltasar, E. H., & Esparza, J. A. R. 2004. "El Ciclo Celular: Características, Regulación e Importancia En El Cáncer." *Biotecnología Aplicada* 21 (2): 60–69.
- Haass, Christian. 2004. "Take Five--BACE and the Gamma-Secretase Quartet Conduct Alzheimer's Amyloid Beta-Peptide Generation." *The EMBO Journal* 23 (3): 483–88. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600061>.
- Jordão, Alessandro K, Vitor F Ferreira, Thiago M L Souza, Gabrielle G de Souza Faria, Viviane Machado, Juliana L Abrantes, Maria C B V de Souza, and Anna C Cunha. 2011. "Synthesis and Anti-HSV-1 Activity of New 1,2,3-Triazole Derivatives." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (6): 1860–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.02.007>.

Karmakar S, Banik NL, Patel SJ et al. 2006. "Curcumin Activated Both Receptor-Mediated and Mitochondria-Mediated Proteolytic Pathways for Apoptosis in Human Glioblastoma T98G Cells." *Neurosci Lett* 407: 53–58.

Karmakar, Surajit, Naren L Banik, and Swapan K Ray. 2007. "Curcumin Suppressed Anti-Apoptotic Signals and Activated Cysteine Proteases for Apoptosis in Human Malignant Glioblastoma U87MG Cells." *Neurochemical Research* 32 (12): 2103–13. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9376-z>.

Karunagaran D, Rashmi R, Kumar TR. 2005. "Induction of Apoptosis by Curcumin and Its Implications for Cancer Therapy." *Curr Cancer Drug Targets* 5: 117–19.

Marchal, Antonio, Manuel Noguera, Adolfo Sánchez, John N Low, Lieve Naesens, Erik De Clercq, and Manuel Melguizo. 2010. "Alkoxy-5-Nitrosopyrimidines: Useful Building Block for the Generation of Biologically Active Compounds." *European Journal of Organic Chemistry* 2010 (20): 3823–30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201000195>.

Mudher, Amritpal, and Simon Lovestone. 2002. "Alzheimer's Disease-Do Tauists and Baptists Finally Shake Hands?" *Trends in Neurosciences* 25 (1): 22–26. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)02031-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)02031-2).

Rommy, Von Bernhardt M. 2005. "Mecanismos Neurobiológicos de La Enfermedad de Alzheimer." *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr* 43 (2): 123–32.

Samanta, Malay K., B. Wilson, K. Santhi, K. P. Sampath Kumar, and B. Suresh. 2006. "Alzheimer Disease and Its Management: A Review." *American Journal of Therapeutics* 13 (6): 516–26. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000208274.80496.f1>.

- Song, Ming-Xia, and Xian-Qing Deng. 2018. "Recent Developments on Triazole Nucleus in Anticonvulsant Compounds: A Review." *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 33 (1): 453–78. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1423068>.
- Stachel, Shawn J. 2009. "Progress toward the Development of a Viable BACE-1 Inhibitor." *Drug Development Research* 70 (2): 101–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ddr.20289>.
- Uddin, Md. Sahab, Md. Tanvir Kabir, Md. Sohanur Rahman, Tapan Behl, Philippe Jeandet, Ghulam Md Ashraf, Agnieszka Najda, May N Bin-Jumah, Hesham R El-Seedi, and Mohamed M Abdel-Daim. 2020. "Revisiting the Amyloid Cascade Hypothesis: From Anti-A $\beta$  Therapeutics to Auspicious New Ways for Alzheimer's Disease." *International Journal of Molecular Sciences* 21 (16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165858>.
- Valenzuela, Raúl. 2017. "Nuevas Terapias En El Manejo de Los Gliomas de Alto Impacto." *Revista Médica Clínica Las Condes* 28 (3): 401–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.03.001>.
- Vicentes, Daniel E, Ricaurte Rodríguez, Patricia Ochoa, Justo Cobo, and Christopher Glidewell. 2019. "A Concise and Efficient Synthesis of Amino-Substituted (1H-Benzo[d]Imidazol-1- $\gamma$ l)Pyrimidine Hybrids: Synthetic Sequence and the Molecular and Supramolecular Structures of Six Examples." *Acta Crystallographica Section C* 75 (10): 1405–16. <https://doi.org/10.1107/S2053229619012087>.