

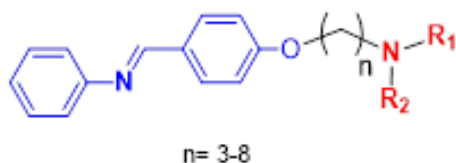
DERIVADOS SEMISINTÉTICOS Y ANÁLOGOS DE COMPUESTOS NATURALES COMO AGENTES MULTIFUNCIONALES PARA LA TERAPIA DE ALZHEIMER

Tesista: **Brunella Biscussi. Área II**

Director: **Ana Paula Murray. Área II. Departamento de Química. UNS**

Con el objetivo de obtener compuestos inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE) con aplicación en la terapia de la Enfermedad de Alzheimer, en el desarrollo de esta tesis se sintetizó una serie de compuestos análogos de aza-resveratrol, con estructuras del tipo que se muestra en la Figura 1: El objetivo es lograr una inhibición dual de la enzima ACE, es decir con interacción del inhibidor sobre el sitio catalítico (CAS) así como también sobre el sitio aniónico periférico (PAS) implicado en agregación y toxicidad del péptido β -amiloide ($A\beta$).

Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo,ⁱ se trabajó sobre la hipótesis de incorporar una cadena hidrocarbonada unida a una amina terciaria, a una estructura que se sabe



NR₂= Pirrolidina, piperidina, dietilamina

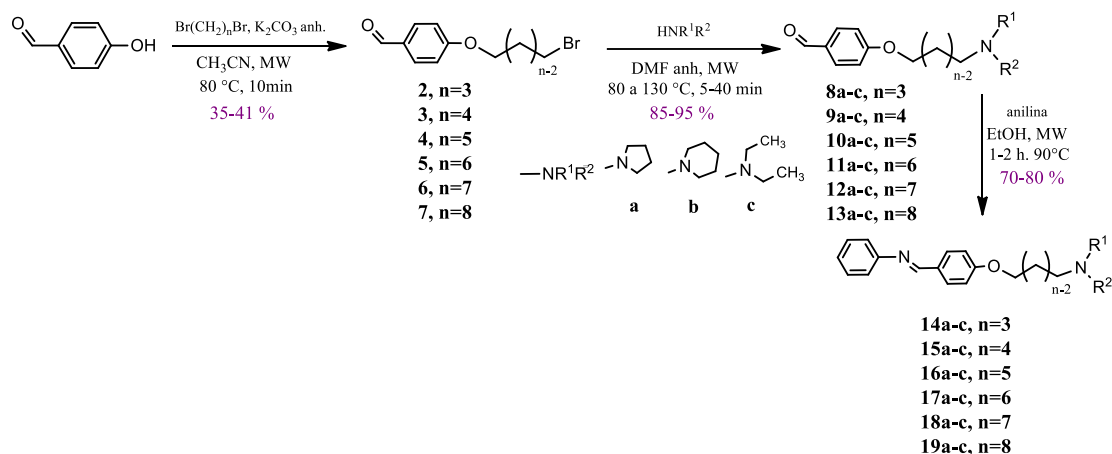
Figura 1. Estructura general de análogos de aza-resveratrol sintetizados

presenta una importante actividad biológica.ⁱⁱ Los compuestos fueron activos, y su actividad inhibitoria resultó dependiente de la longitud de su cadena espaciadora. Para ambas enzimas la actividad es creciente a medida que la cadena hidrocarbonada se extiende.

Teniendo en cuenta estos resultados, en este período se prosiguió a completar la serie de compuestos análogos de aza-resveratrol aumentando la cadena hidrocarbonada y variando la amina terciaria unida a ella en busca de una mejor actividad inhibitoria de las enzimas colinesterasas. También se logró optimizar la síntesis de estos compuestos mediante calentamiento por microondas.

Se llevó a cabo la síntesis asistida por microondas (CEM Discover) de *p*-(ω -aminoalquil)-benzaldehídos en dos etapas, en un tiempo total de 20 a 50 minutos y posterior reacción de condensación con anilina en tiempos de 1 a 2 horas (Esquema 1). Este protocolo basado en tres pasos de síntesis asistida por microondas presentó ventajas frente al método de síntesis convencional tales como importante reducción en los tiempos de reacción, altos rendimientos y simple purificación

Se realizó el ensayo de actividad inhibitoria *in vitro* de los compuestos obtenidos sobre las enzimas ACE y BuCE a través del método espectrofotométrico de Ellman. Todos los derivados inhibieron ambas enzimas.



Esquema 1

Aquellos compuestos con cadena espaciadora de siete carbonos fueron los inhibidores más efectivos frente a ACE, siendo el derivado **18b** (con piperidina unida a la cadena de siete carbonos) el más potente con un $IC_{50} = 0,43 \mu M$. Para BuCE, **18a** con pirrolidina unida a una cadena hidrocarbonada de siete carbonos fue el inhibidor más potente, con un $IC_{50} = 0,3 \mu M$. Se determinó el tipo de inhibición del compuesto más activo frente ACE, el cual mostró un tipo de inhibición No competitiva.

Compuesto	-R	n	ACE		BuCE		Índice de Selectividad ⁱ
			IC_{50} (μM)	$\log IC_{50} \pm DS$	IC_{50} (μM)	$\log IC_{50} \pm DS$	
14a		3	53,6	1,729 ± 0,1144	21,1	1,325 ± 0,0666	0,4
15a		4	30,4	1,489 ± 0,0456	3,3	0,519 ± 0,1101	0,1
16a		5	10,6	1,025 ± 0,0589	0,8	-0,111 ± 0,0658	0,07
17a		6	5,0	0,697 ± 0,0822	4,3	0,634 ± 0,0958	0,09
18a		7	0,56	-0,249 ± 0,1308	0,3	-0,510 ± 0,0713	0,54
19a	8	0,70	-0,1567 ± 0,0809	3,7	-0,573 ± 0,1137	5,28	
14b		3	84,3	1,926 ± 0,047	42,0	1,623 ± 0,0634	0,5
15b		4	51,2	1,709 ± 0,0628	13,3	1,124 ± 0,0640	0,2
16b		5	10,1	1,002 ± 0,0232	1,0	-0,019 ± 0,029	0,1
17b		6	4,2	0,622 ± 0,0539	1,3	0,1172 ± 0,0780	0,3
18b		7	0,43	-0,361 ± 0,1534	3,2	0,509 ± 0,07646	7,4
19b	8	1,5	0,184 ± 0,0716	3,4	0,5378 ± 0,0200	2,1	
14c		3	85,0	1,929 ± 0,0682	70,2	1,846 ± 0,1108	0,8
15c		4	51,2	1,710 ± 0,06283	3,3	0,1019 ± 0,1019	0,1
16c		5	12,3	1,089 ± 0,0302	1,9	0,2685 ± 0,0677	0,2
17c		6	3,6	0,562 ± 0,0822	9,2	0,9635 ± 0,1125	2,5
18c		7	1,3	0,123 ± 0,0716	6,9	0,8415 ± 0,0836	5,3
19c	8	0,62	-0,2090 ± 0,0319	19,1	1,280 ± 0,02532	30,8	
Tacrina	-	-	0,029	-1,53 ± 0,05	0,004	-2,35 ± 0,07	-

Tabla 1

ⁱ Alza, N.P.; Richmond, V.; Baier, C.J.; Freire, E.; Baggio, R.; Murray, A.P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3838-3849.

ⁱⁱ Li, S.Y.; Wang, X.B.; Kong, L.Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 36-45.