



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Estudio de homodímero de Tacrina
y sus análogos como nuevos fármacos multidiana
en la enfermedad de Alzheimer**

Autor: Clara Luz Fernández Laguna

Tutor: Juan Francisco González Matilla

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN.....	4
La Enfermedad de Alzheimer	4
Etiología.....	5
Hipótesis colinérgica.....	5
Tratamiento farmacológico.....	7
1. Inhibidores de Colinesterasas: IChE.....	7
2. Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato:	8
3. Quelantes de metales:	8
Fármacos multidiana.....	9
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
Tacinas y sus derivados como fármacos multidiana.	12
Síntesis de fármaco multidiana.	14
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo crónico, progresivo e irreversible. Es una enfermedad multifactorial debida a una serie de factores genéticos, ambientales y de estilos de vida, que no están bien definidos hoy en día. Hay varias hipótesis que explican el desarrollo de esta enfermedad, este trabajo se centrará en la hipótesis colinérgica. Se explica la enfermedad de Alzheimer como consecuencia de una desregulación de las enzimas colinesterásicas así como todos los procesos relacionados con las mismas. Tales como la modulación de niveles de acetilcolina, la agregación de proteínas β -amiloides y la regulación de la β y α -secretasa.

Como tratamientos para esta enfermedad podemos destacar los inhibidores de acetil y butirilcolinesterasas en los que se basa este trabajo. Se han elegido los fármacos multidiana como mejora a los tratamientos actuales para esta enfermedad, debido a sus diversas actividades sobre distintas dianas son una herramienta útil contra los focos de la enfermedad de Alzheimer. La *Bis-(7)-Tacrina* y su derivado indenoquinolínico son un buen ejemplo de este tipo de fármacos multidiana. Se desarrolla su síntesis y sus diferentes actividades sobre las dianas terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative chronic, progressive and irreversible disorder. It is a multifactorial disease caused by genetic, environmental and life style factors, which are not well defined. There are different hypothesis about AD causes, but this work is focuses on the cholinergic hypothesis. Alzheimer's disease is defined by a dysregulation of cholinergic enzymes and all the reactions in which these are involved, like modulation of acetylcholine levels, β -amyloid proaggregation and regulation of β and α secretase enzymes.

Actually, therapeutic treatments for Alzheimer's Disease is mostly acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors. This work focouses on recient advances in multitarget AD drug develop contained ChI moiety. Multitarget drugs have been chosen as an improvement to current treatments for this disease, due to their various activities on different targets are a useful tool against the focus of Alzheimer's disease. Also, *Bis-(7)-Tacrine* and its indenoquinolinic derivative are a representative example of multitargets drugs. Herein we review a representative homodimer tacrine analoges synthesis and its different biological activities against Alzheimer's disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una **enfermedad neurodegenerativa** progresiva e irreversible, caracterizada por un deterioro progresivo de la memoria, cognición y comportamiento. Esta patología afecta alrededor de 40 millones de personas en el mundo.

(1) Es la sexta causa de muerte (Figura 1), y la quinta causa de muerte en la población mayor de 65 en Estados Unidos, además de una de las principales causas de discapacidad y morbilidad. (2)

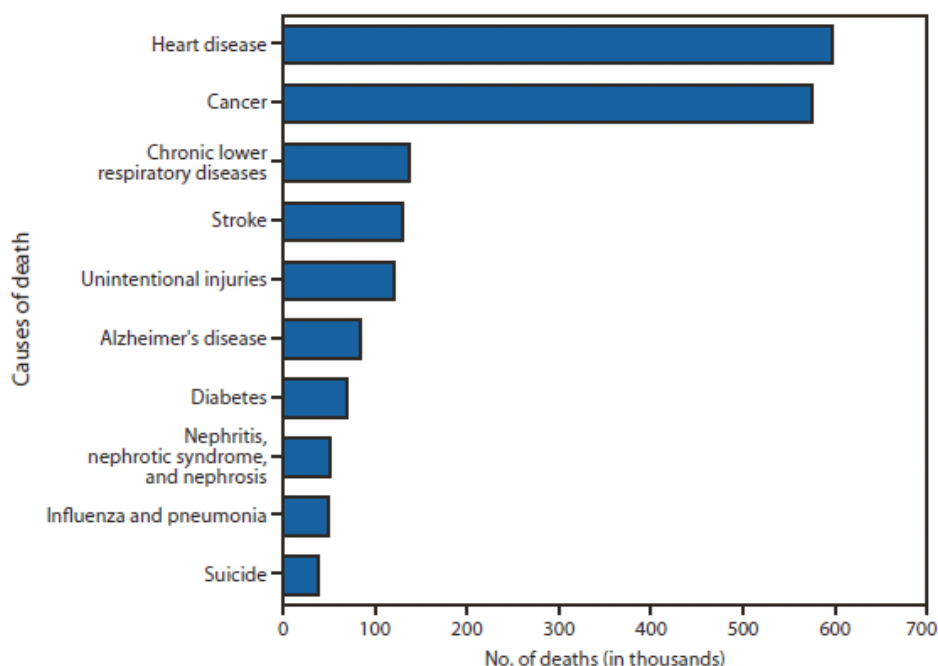


Figura 1: Principales causa de muerte en Estados Unidos durante el 2010, según el National Vital Statistic System

El cerebro humano es un órgano complejo, en él se encuentra gran parte del genoma que codifica las proteínas de señalización específicas. Mutaciones en este ADN pueden llevar a niveles dañinos de genes que codifican proteínas de crecimiento, de apoptosis, de reparación de daños en el material genético, etc. Este desorden neurodegenerativo destruye lentamente las neuronas causando una discapacidad cognitiva grave. (3)

Además de la demencia producida por la progresiva neurodegeneración, la EA también cursa con otros síntomas como disfunción cognitiva y psiquiátrica, cambios en el comportamiento, dificultad en realizar acciones cotidianas, confusión, y depresión. (4)

Etiología

La enfermedad de Alzheimer es un desorden neurológica **multifactorial**, causado por una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilos de vida que condicionan la progresión de la demencia. (4) La etiología comprende una serie de procesos patológicos interconectados, que aun presentándose uno solo de esos procesos de forma aislada, la enfermedad sigue su avance progresivo. (5)

El cerebro es especialmente sensible a estos procesos degenerativos debido a su elevado consumo de oxígeno y el elevado contenido en lípidos susceptibles de oxidación, por eso hay dos aspectos comunes en las enfermedades neurodegenerativas: el estrés oxidativo y la desregulación de la homeostasis de algunos iones metálicos, sobre todo la del calcio. (5)

Cabe destacar que la edad es el factor más importante, siendo el segundo el genotipo de la Apolipoproteína E, de la cual hay tres isoformas. Otra de las principales causas es la mutación de la proteína precursora amiloide (APP), que lleva a la formación de depósitos de proteína β -amiloide y proteína-Tau que forman placas en el cerebro. Todo ello deriva en ese estrés oxidativo por acumulación de moléculas tóxicas y radicales ROS, que producen un deterioro cognitivo y un desajuste de la homeostasis celular. (6; 7)

Hipótesis colinérgica

La disminución del número de neuronas colinérgicas y de los niveles de acetilcolina (ACh) en el hipocampo y en la corteza son la explicación de la pérdida de memoria y el déficit cognitivo según la denominada hipótesis colinérgica. Las enzimas involucradas en la degradación de este neurotransmisor son la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE). Es la primera la responsable de la hidrólisis principal (80%), mientras que la butirilcolinesterasa actúa de forma secundaria como reguladora de la actividad de la acetilcolinesterasa. La inhibición de ambas enzimas son dianas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. (1; 7)

Se ha demostrado que en la enfermedad de Alzheimer la actividad acetilcolinesterasa disminuye, mientras la butirilcolinesterasa muestra un progresivo aumento. Sin embargo, la función catalítica de ambas se ve reducida debido a la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares. (1)

Las dos enzimas tienen una estructura conocida con un sitio activo catalítico (CAS) y otro aniónico periférico (PAS). Por ello se han desarrollado fármacos dirigidos a la inhibición de la función de degradación colinérgica, que intervienen en el deterioro cognitivo y en la neurodegeneración causada por las placas β -amiloides. (1)

La acetilcolinesterasa también está implicada en otras funciones relacionadas con el desarrollo cerebral, diferenciación, adhesión y procesamiento de la proteína β -amiloide. Hay estudios que constatan que la acetilcolinesterasa promueve la formación de placas β -amiloides mediante la interacción con el sitio aniónico periférico (PAS), formando complejos estables de Acetilcolinesterasa-Proteína β -amiloide más tóxicos que los péptidos simples β -amiloides. Esto explica que la acetilcolinesterasa acelere el proceso de agregación de la proteína β -amiloide, siendo otra diana terapéutica el bloqueo del sitio aniónico periférico. (7)

Esta formación de placas β -amiloides está relacionado con una cascada de reacciones. La cascada se dispara por un catabolismo anormal de la membrana de una glicoproteína, esto es debido a una función desconocida de la proteína precursora amiloide (APP). Le sigue el procesamiento de dos enzimas proteolíticas: la β -secretasa y γ -secretasa que generan péptidos β -amiloides solubles, y estas unidades son capaces de organizarse espontáneamente fusionándose y aumentando su complejidad y formando así placas seniles neurotóxicas (figura 2) (8)

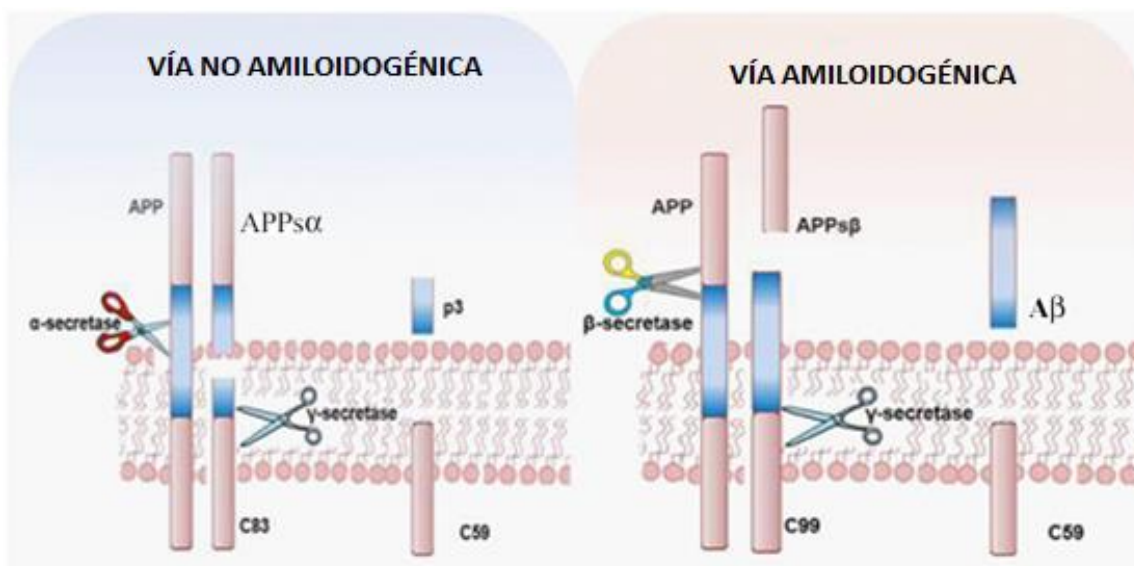


Figura 2: Formación de placas β -amiloides por las dos vías.

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento de esta enfermedad se clasifican seis clases de fármacos: los inhibidores de acetilcolinesterasas (AChEI), los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), los inhibidores de aminooxidasa (IMAO), antioxidantes, quelantes de metales y fármacos antiinflamatorios (figura 3). (9)

Los fármacos pueden actuar mediante dos mecanismos de acción, uniéndose al receptor y activando así la vía de señalización en la célula o bloqueando la molécula que se une normalmente al receptor e impidiendo que se desarrolle toda la cascada de señales. (3)

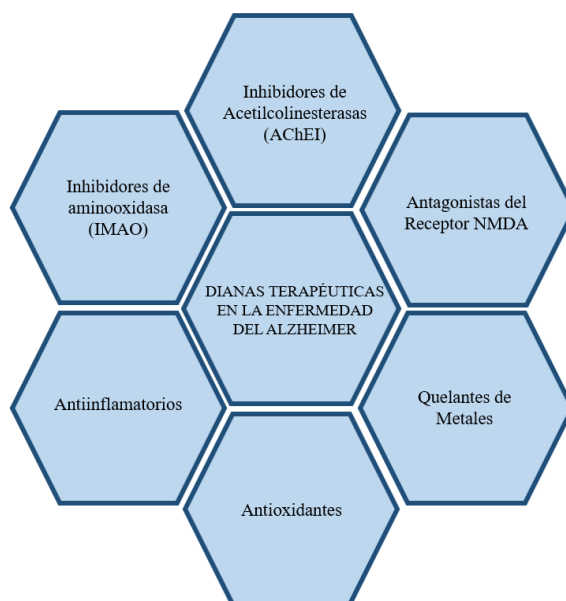


Figura 3: Dianas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer.

1. Inhibidores de Colinesterasas: IChE

Los inhibidores de acetilcolinesterasas son el tratamiento más efectivo frente a la enfermedad de Alzheimer, ya que incrementa la neurotransmisión de la sinapsis colinérgica y reducen de manera temporal el déficit cognitivo. Dentro de este grupo, **Tacrina** es un inhibidor eficaz de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, además de incrementar los niveles de acetilcolina por estimulación de los receptores muscarínicos. (1; 7)

Este fármaco fue aprobado en 1993, pero debido a sus efectos secundarios y a la hepatotoxicidad fue retirado del mercado en 2012. Se ha demostrado que estimula la formación de ROS y la depleción de glutamina, produciendo un estrés oxidativo que debe ser tratado con antioxidantes como la vitamina E. (1; 7)

La siguiente generación de inhibidores de colinesterasas (ChEIs) fueron: **Donepezil**, acetilcolinesterasa selectivo, el cual está indicado para el tratamiento leve, moderado y grave de la enfermedad de Alzheimer; **Rivastigmina**, inhibidor de colinesterasas no selectivo pero más potente frente a butirilcolinesterasa; **Galactamina**, acetilcolinesterasa selectivo; estando estos dos últimos indicados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve y moderada (figura 4). (1; 7)

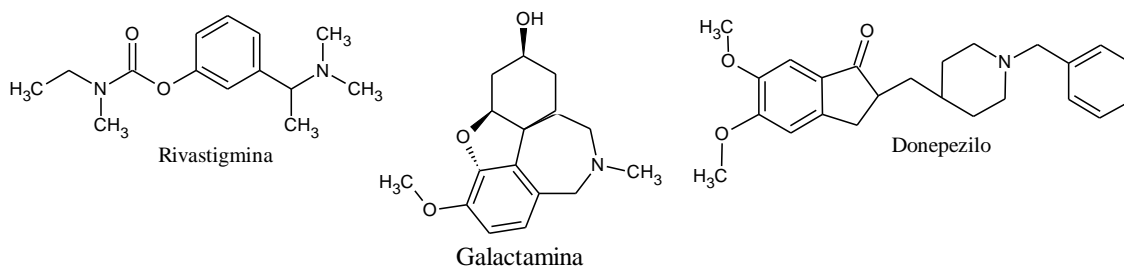


Figura 4: Moléculas químicas de los inhibidores de acetilcolinesterasas.

2. Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato:

Dentro de los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el fármaco empleado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es la Memantina (figura 5). El mecanismo de acción se basa en regular la actividad de glutamato en el cerebro. Sin embargo, estos fármacos solo retrasan ligeramente el progreso de la enfermedad y su efectividad tiene tiempo limitado. (10) La memantina se usa en tratamientos de la enfermedad de Alzheimer moderada y severa. (7)

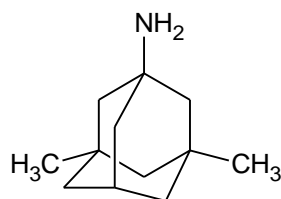


Figura 5: Molécula de Memantina

Estos tratamientos palian los síntomas cognitivos, funcionales y dan beneficios conductuales, sin embargo, ninguno de estos fármacos ha conseguido frenar la progresión de la enfermedad. (8)

3. Quelantes de metales:

Los metales también han demostrado un efecto central en la enfermedad de Alzheimer, en las placas amiloides se han observado altas concentraciones de Cobre y Zinc. Estos metales se unen a la proteína β -amiloide promoviendo su agregación. (8)

Por otro lado, la variación de la homeostasis de estos metales contribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y al estrés oxidativo. Por ello la modulación de los niveles de biometales en el cerebro está en estudio como estrategia terapéutica potencial en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. (7)

Todos estos fármacos mencionados se ajustan al diseño de fármacos tradicional que se basa en la modulación selectiva de una única diana terapéutica, “Bala mágica” con el fin de minimizar los efectos secundarios, no deseados, de los mismos. Es decir, un fármaco para una diana, este diseño busca compuestos de elevada potencia y selectividad, evitando efectos en otras dianas. Esto aplicado a la clínica sería útil para tratar enfermedades asociadas a alteraciones unifactoriales, sin embargo, la enfermedad de Alzheimer es un conjunto de procesos complejos en los que se combinan numerosos factores. (5)

Fármacos multidiana

Es difícil modular complejos procesos interconectados actuando solo frente a uno de ellos. Por eso están en estudio nuevas moléculas que actúan en varios puntos de la red para una mayor respuesta global, una actividad derivada de la acción en varias dianas. (5)

Si se pretende actuar sobre varias dianas, hay tres formas de hacerlo (figura 6):

- Combinar fármacos.* Se asocian varios medicamentos cada uno con su respectivo principio activo y su propia fórmula farmacéutica.
- FDCs,* Combinación de varios medicamentos en una única fórmula farmacéutica.
- Fármacos multidiana.* Moléculas que han sido diseñadas racionalmente para que sean capaces de modular varias dianas terapéuticas asociadas a una enfermedad, es decir, un único principio activo, en una única fórmula farmacéutica. (5)

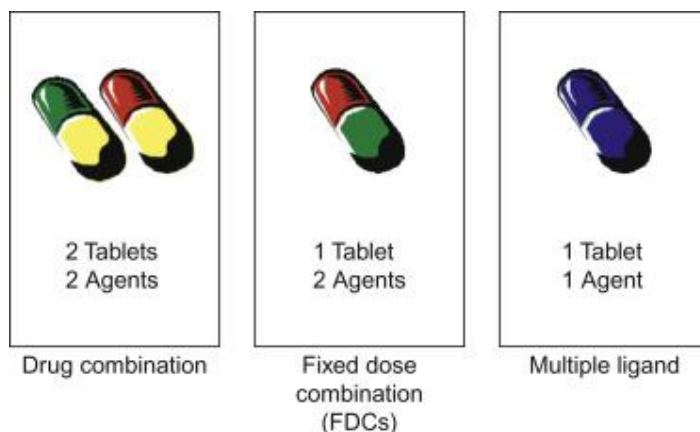


Figura 6: Diferentes formas de combinar fármacos. (11)

Los fármacos multidiana, están específicamente y racionalmente diseñados para modular varias dianas simultáneamente, consiguiendo una mayor eficiencia clínica en la terapia. Como la combinación de varios mecanismos para mejorar la función cognitiva, con la asociación de dos inhibidores de acetilcolinesterasa, o un alivio de los síntomas psicológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer con un antagonista de los receptores 5-HT₆. (10)

La condición multifactorial de la enfermedad fomenta el desarrollo de fármacos multidiana, con dos o más actividades complementarias. Un buen ejemplo sería la asociación para el bloqueo de los dos sitios catalíticos de la acetilcolinesterasa, el centro activo catalítico y el aniónico periférico, ya que mejoraría la función cognitiva y ralentizaría el proceso de neurodegeneración debido a la formación de placas de proteína β -amiloide. La combinación de la neuroprotección y la doble inhibición de la acetilcolinesterasa sería un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad. (7)

Las ventajas de estos fármacos son que tratándose de una sola molécula los estudios de toxicología y seguridad son más sencillos, así como la farmacocinética y los ensayos clínicos; la ausencia de interacciones entre fármacos; el mejor cumplimiento de la posología; y la mayor facilidad en la formulación farmacéutica. Pero como todo medicamento también tiene inconvenientes, como la complejidad de la investigación y la pérdida de la posibilidad de extender la patente. (5)

Conocidos dos compuestos activos en dos dianas diferentes, se pueden diseñar fármacos mediante tres mecanismos: a) Conjugación mediante un espaciador estable o fragmentable. b) Fusión de dos sustancias, sin espaciador. c) Hibridación de fragmentos de ambas moléculas activas y formación de una nueva (figura 7). (5)

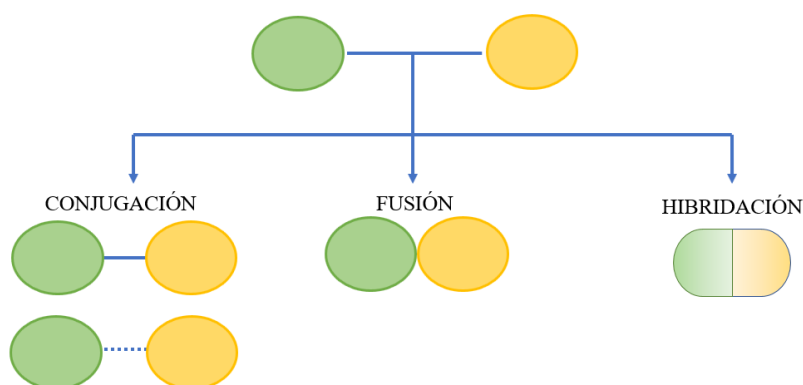


Figura 7: Diseño de fármacos multidiana.

Lo ideal de estos fármacos multidiana sería que modificasen la enfermedad, no solo sus síntomas, por ello no buscan actuar en una proteína concreta sino en redes bioquímicas. Para restaurar una red alterada, como sucede en la enfermedad de Alzheimer, es más beneficioso modular varios puntos no cruciales en la red, más que un nodo evitando o reduciendo así la posible toxicidad. (5)

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Exponer la utilidad de los fármacos multidiana en la enfermedad de Alzheimer.
2. Revisar las posibles dianas terapéuticas combinadas descritas en la literatura, en el desarrollo de fármacos multidiana.
3. Describir la síntesis del homodímero indenoquinolínico de Tacrina como ejemplo de compuestos multidiana descritas en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica de datos existentes sobre la enfermedad de Alzheimer y los fármacos multidiana.

Para el desarrollo de éste se han usado varias bases de datos como PudMed, ScienceDirect y Google Scholar. También se ha consultado el repositorio de la Real Academia Nacional de Farmacia. Se escogieron aquellos artículos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades neurodegenerativas, los fármacos multidiana y los diferentes tratamientos para estas enfermedades.

Se tomo como prioridad a la hora de elegir artículos, aquellos con mayor relevancia científica, año de publicación reciente y el inglés como idioma por defecto.

Se describe la síntesis del homodímero indenoquinolínico de Tacrina realizada por el grupo de la profesora Rampa. Partiendo de una molécula más simple hasta llegar al derivado de Tacrina por la síntesis descrita por el grupo del profesor Proctor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tacrinas y sus derivados como fármacos multidiana.

A la vista de los datos sobre síntesis de fármacos multidiana, los grupos terapéuticos más utilizados son los inhibidores de acetilcolinesterasa como Tacrina (figura 8) y sus derivados, en combinación con agentes quelantes de metales, antagonistas del receptor 5-HT₆, antioxidantes, inhibidores de aminooxidasa y también moléculas homodímeras de los anteriores. (4)

El trabajo se centra en moléculas homodímeras de Tacrina (1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina). Este compuesto es un inhibidor de colinesterasas, tanto de la acetilcolinesterasa (IAChE) como de la butirilcolinesterasa (IBuChE) y es el grupo farmacóforo clásico de este grupo. (4)

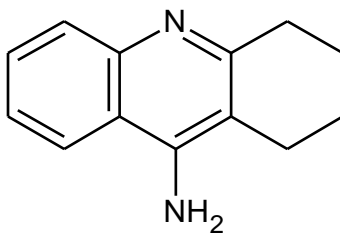


Figura 8: Molécula de Tacrina.

Los homo y heterodímeros de Tacrina están en estudio por su potencial actividad como inhibidores de la acetilcolinesterasa en la enfermedad de Alzheimer. Se están diseñando compuestos homodímeros capaces de actuar de manera conjunta sobre las dos dianas de la enzima, el sitio activo catalítico y el aniónico periférico. Por su doble actividad se consigue una inhibición simultánea, por un lado, del sitio activo catalítico responsable de la acción degradadora de acetilcolina y por otro del sitio aniónico periférico responsable de la actividad promotora de agregación β -amiloide. Por ello estos homodímeros son posibles fármacos multidiana, por su actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa y por evitar la formación de placas seniles. (8)

Varios estudios sobre la *bis*-(7)-Tacrina, un homodímero de Tacrina, han demostrado su actividad sobre el centro activo catalítico (CAS) y el sitio aniónico periférico (PAS). La acetilcolinesterasa además actúa como promotor de la formación de placas β -amiloides, actividad relacionada con el sitio aniónico periférico localizado en la entrada del sitio activo catalítico y caracterizado por la presencia de triptófano. (8)

Se ha propuesto recientemente que la inhibición de la butirilcolinesterasa contribuye a la modulación de la enfermedad, como se mencionó en la introducción, la actividad de la butirilcolinesterasa va aumentando progresivamente según avanza la demencia, mientras que la actividad de la acetilcolinesterasa va decreciendo. Por ello se busca la inhibición de la butirilcolinesterasa y la interacción con el sitio aniónico periférico de la acetilcolinesterasa como nuevas dianas en el desarrollo de fármacos, intentado interferir así en la agregación de péptidos amiloides. (8)

El trabajo se centra en dos moléculas principalmente, la *bis*-(7)-Tacrina y un derivado homodímero de indenoquinolina (figura 9).

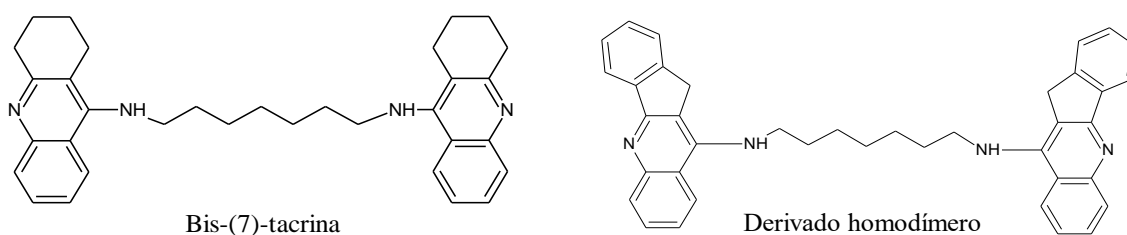


Figura 9: Moléculas derivadas de Tacrina.

Ambos compuestos han sido estudiados en cuanto a su actividad inhibitoria sobre la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, su habilidad para prevenir que la acetilcolinesterasa induzca la agregación β -amiloide y también su inhibición de la β -secretasa, enzima que cataliza el paso limitante en la formación de las placas seniles. (8)

Considerando que la inhibición de la acetilcolinesterasa y la inducción de la agregación de péptidos β -amiloides por parte de la misma enzima no están separadas en el genoma, ambas acciones pueden modularse a través de la interacción con el sitio aniónico periférico. El homodímero de indenoquinolina ha mostrado mayor actividad que la *bis*-(7)-Tacrina, inhibiendo la actividad enzimática en un 93%. Además, este compuesto ha mostrado una considerable actividad frente a la β -secretasa, pero mucho menos potente que frente a las dos enzimas colinesterásicas. (8)

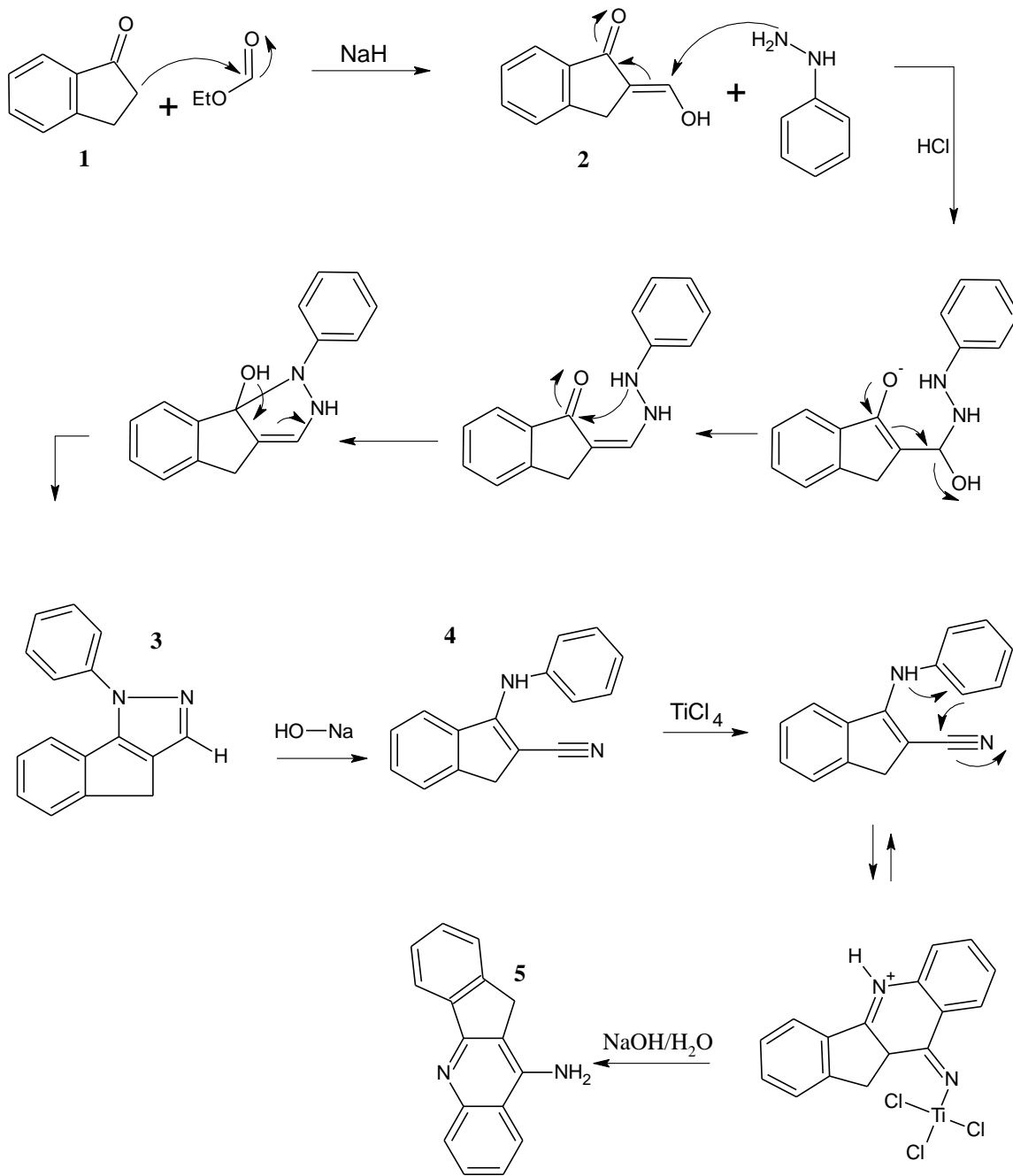
Estudios demuestran que los niveles de β -secretasa, así como su actividad se duplican en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer, se sugiere que este posible aumento de la β -secretasa puede ser un posible iniciador o acelerador de la patogenia de la enfermedad. La *bis*-(7)-Tacrina puede reducir la generación de placas β -amiloides por la inhibición de la β -secretasa y simultáneamente activar la α -secretasa, enzima responsable de la rotura fisiológica de la proteína precursora amiloide, por la activación directa de la proteína Kinasa C (PKC). Por tanto, su derivado también parece tener esta misma actividad. (8)

Se evaluó el perfil biológico de ambas moléculas frente a dianas terapéuticas de las colinesterasas, de la agregación β -amiloide y de la β -secretasa. Tanto la *bis*-(7)-Tacrina como su derivado mostraron actividad del orden nanomolar frente a la acetilcolinesterasa. El homodímero de indenoquinolina además fue capaz de inhibir la función no enzimática de la acetilcolinesterasa y también mostro una actividad significativa frente a la β -secretasa de mayor potencia si se compara con la *bis*-(7)-Tacrina. (8)

Síntesis de fármaco multidiaria.

El grupo del profesor Proctor describió la síntesis de análogos de Tacrina, que se muestra en el esquema 1. El compuesto 5 se obtiene a partir del procedimiento descrito por Proctor y colaboradores. (12)

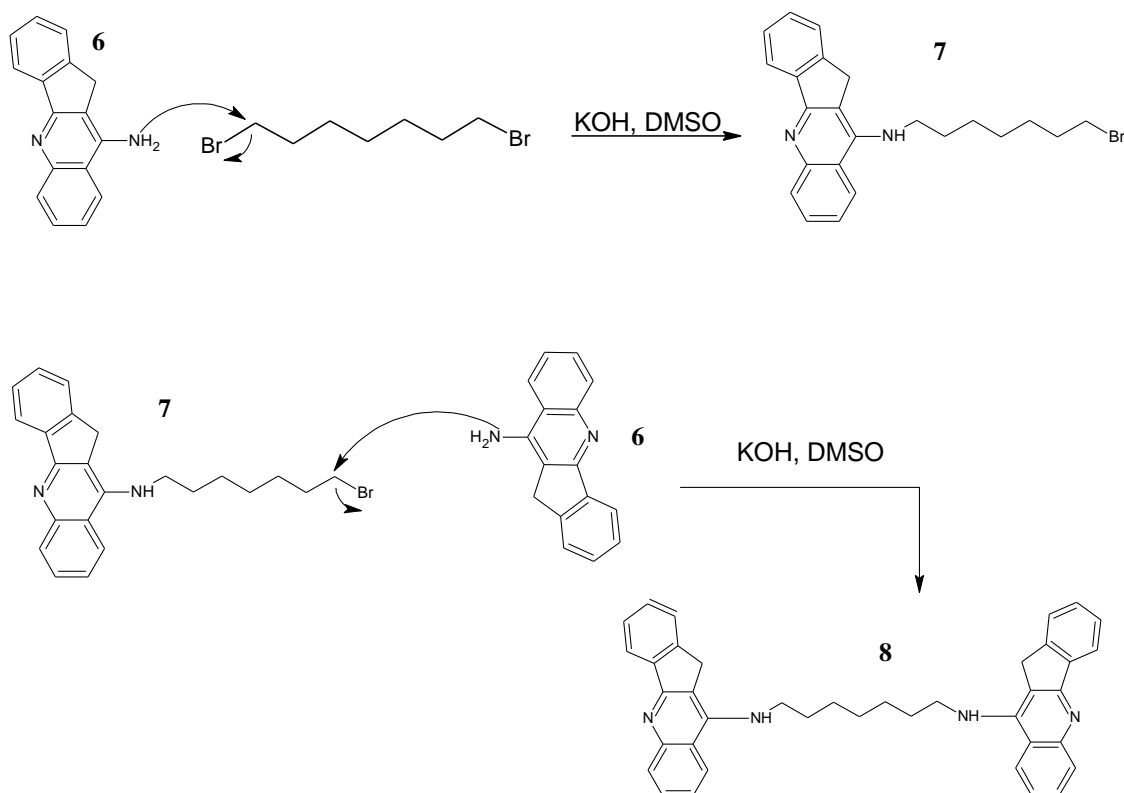
Se parte de la indenona 1 fusionada (compuesto 1) que por reacción tipo Claisen con formiato de etilo e hidruro sódico forma el 1,3-dicarbonilo (compuesto2). La reacción de 2 con benzamidina fenhidrazina en medio ácido da lugar al derivado azoico cíclico (compuesto 3) que en medio básico se abre dando lugar al ciclano derivado 4. El compuesto 4 en presencia de un ácido de Lewis, que en el caso de la síntesis descrita por el grupo de trabajo del profesor Proctor se utilizó tetracloruro de titanio, dio lugar al derivado de 11H-indeno[1,2-b]quinolin-10-amina (compuesto 5).



Esquema 1

El grupo del profesor Rampa describió en 2011 la síntesis de estos homodímeros de indenoquinolina, que se muestran en el esquema 2.

La síntesis del homodímero de indenoquinolina análogo de Tacrina (compuesto 8) se obtuvo a partir del compuesto 5 por sustitución nucleofílica con el 1,7-dibromoheptano para obtener el compuesto 7 en un pobre 10% de rendimiento. Este compuesto 7 por nueva reacción de sustitución con una nueva molécula del derivado de indenoquinolina (compuesto 6) en medio básico condujo al compuesto 8 en un 37% de rendimiento.



Esquema 2

CONCLUSIONES

Los fármacos multidiana son una herramienta útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, así como en el tratamiento de otras enfermedades complejas como puede ser el cáncer. Este tipo de moléculas son capaces de actuar sobre varias dianas terapéuticas de una misma enfermedad por lo que modulan varios puntos de la ruta afectada, mostrando una mayor eficacia y resultados.

En concreto en la enfermedad de Alzheimer es un campo en estudio hoy en día debido a la gran posibilidad de nuevas moléculas y a la gran mejora que supondría en comparación con los tratamientos actuales. Su utilidad reside en su carácter multifactorial, ya que se actúa a varios puntos de la red afectada por la enfermedad.

Dentro de las posibles dianas terapéuticas combinadas para la enfermedad de Alzheimer, la mayoría de los estudios vigentes incluyen un inhibidor de colinesterasa asociado a otras moléculas, tales como antioxidantes, protectores hepáticos sobre todo en combinación con Tacrinas debido a su hepatotoxicidad, inhibidores del receptor NMDA, inhibidores de amino oxidasa, y homodímeros de los mismos.

El derivado indenoquinolínico al que se refiere el trabajo puede servir como un posible compuesto del que partir en futuros estudios en la búsqueda de fármacos multidiana para la enfermedad de Alzheimer. Es un compuesto con diferentes actividades sobre diversas dianas de esta enfermedad por lo que puede llevar a la identificación de nuevas moléculas.

Este tipo de fármacos son el futuro como material terapéutico en enfermedades neurodegenerativas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. *Advances toward multifunctional cholinesterase and β -amyloid aggregation inhibitors.*

Panek, D; wicbur, T; Godyri, J; Malawska, A & B. 2017, Future Medicinal Chemistry, Vol. 1, págs. 1-16.

2. *Alzheimer's disease: An overview of amyloid beta dependent pathogenesis and its therapeutic implications along with in silico approaches emphasizing the role of natural products.* **Awasthi, M; Singh, S; Pandey, V P; Dwivedi, U N.** 2016, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 1, págs. 507-509.

3. *Molecular Targets in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutics.*

Cheng, X, Zhang, L y Lian, Y J. 2015, BioMed Research International, Vol. 2015, págs. 1-2.

4. *A review on tacrine-based scaffolds as multi-target drugs (MTDLs) for Alzheimer's disease.* **Sameem, B; Saeedi, M; Mahdavi, M; Shafiee, A.** 2016, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 128, págs. 332-345.

5. *Fármacos multidiana como una nueva estrategia contra las enfermedades degenerativas.* **Menéndez Ramos, Excmo. Sr. D. José Carlos.** Madrid : Real Academia Nacional de Farmacia, 2018.

6. *Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects.* **Wojsiat, j; Zoltowska, K; Laskowska-Kaszub, K; wojda, U.** 2017, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Vol. 2018, págs. 1-16.

7. *Novel Tacrine-8Hydroxyquinoline Hybrids as Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, with Neuroprotective, Cholinergic, Antioxidant, and Copper-Complexing Properties.* **Fernández-Bachiller, I; Pérez, C; González-Muñoz, G; Conde, S; López, M; Villarroya, M; García, A; Rodríguez-Franco, I.** 2010, Medicinal Chemistry, Vol. 2010, págs. 4927-4937.

8. *Multitarget strategy to address Alzheimer's disease: Design, synthesis and biological evaluation of new tacrine-based dimers.* **Rizzo, S; Bisi, A; Bartolini, M; Mancini, F; Belluti, F; Gobbi, S; Andrisano, V; Rampa, A.** 2011, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 46, págs. 4336-4343.

9. *Therapeutic interventions in Alzheimer disease*. **Mitra, A y Dey, B.** 2013, Neurodegenerative Disease, Vol. 12, págs. 291-317.
10. *Novel Multitarget-Directed Ligands Aiming at Symptoms and Causes of Alzheimer's Disease*. **Wieckwska, A; Wichur, T; Godyn, J; Bucki, A.** 2018, ACS Chemical Neuroscience, Vol. 1, págs. 1-20.
11. **Morphy, R y Rankovic, Z.** The Practice of Medicinal Chemistry. 4. s.l. : Academic Press, 2008, Vol. 19 Multitarget Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemists, págs. 449-472.
12. *Novel Synthesis of 2-Cyanoindan-1-one Enamines*. **Harvey, A; MacTavish, J; Mullins, S; Proctor, G;.** 1997, Journal of Chemical Research, Synopses, Vol. 12, págs. 687-733.