



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**DERIVADOS DE TACRINA PARA SU  
EMPLEO EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS  
CON CAPACIDAD MULTIDIANA FRENTE A LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Autor: Noelia Carmona Zafra

Fecha: Junio de 2019

Tutor: Prof. Juan Francisco González Matilla

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3-10</b>
1. Hipótesis colinérgica.....	<b>3-6</b>
2. Hipótesis de agregación de proteínas.....	<b>7-8</b>
2.1. Cascada $\beta$ -amiloide.....	<b>7</b>
2.2. Hiperfosforilación de la proteína Tau.....	<b>8</b>
3. Desregulación de la homeostasis de ciertos biometales.....	<b>8-10</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>11</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>11-18</b>
1. Síntesis de las 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina.....	<b>11</b>
2. Formación de las tacrinas conteniendo un espaciador de tipo amina.....	<b>12</b>
3. Parte experimental.....	<b>13-18</b>
3.1. Síntesis de tetrahidroacridinas.....	<b>13</b>
3.2. Síntesis de acridinas conteniendo un espaciador de tipo amina.....	<b>13-18</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19-20</b>

- **Resumen**

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades con elevada prevalencia en personas de edad avanzada, por lo que son un problema tanto a nivel social como sanitario. Una de las enfermedades principales de este tipo es el Alzheimer.

La neurodegeneración es un proceso en el cual, de forma progresiva, las neuronas van muriendo, lo que da lugar a una pérdida de la estructura y función del cerebro. En estadios tempranos existen síntomas característicos, que en el caso de la enfermedad de Alzheimer es el déficit cognitivo.

Un aspecto que ayuda a que estas enfermedades tengan esa elevada prevalencia es que no existen tratamientos para curar estas enfermedades, ni siquiera para paliar los síntomas de forma efectiva. En parte, esto es debido a que los mecanismos que dan lugar a estas enfermedades, tales como la muerte neuronal, no están completamente elucidados. A pesar de ello, se cree que estas enfermedades tienen mecanismos comunes tanto celulares como moleculares, tales como: desregulación de la síntesis o aumento de la hidrólisis, desregulación de la homeostasis de algunos metales, transporte o degradación de proteínas; pero sobre todo es propio de estas enfermedades el plegamiento incorrecto de algunas proteínas, dando lugar a la acumulación de agregados y a cuerpos de inclusión. Finalmente, la consecuencia es que se pierden las conexiones sinápticas, produciéndose daño cerebral<sup>(1) (2)</sup>.

Como vemos, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad multifactorial. Por tanto, sería interesante disponer de moléculas que actúen de forma simultánea en aquellas dianas que son responsables de los procesos fisiopatológicos que se producen en esta enfermedad. Por otro lado, existen moléculas híbridas conteniendo distintos grupos farmacóforos que actúan sobre sus respectivas dianas, es decir, que son moléculas multidiana. Es por ello que se plantea este tipo de molécula como una estrategia para tratar el Alzheimer<sup>(1, 3)</sup>.

Este trabajo se centra en el diseño y síntesis de compuestos híbridos de tacrina, que como veremos, es un compuesto útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ya que inhibe a la enzima acetilcolinesterasa, encargada de la hidrólisis de la acetilcolina. A este esqueleto se le incorpora un *linker*, que consiste en una diamina con un esqueleto lineal carbonado. Gracias a este *linker* se podrían incorporar diferentes estructuras que contengan grupos farmacóforos de interés para actuar en dianas que sean útiles en esta enfermedad, dianas que más concretamente discutiremos.

- **Palabras clave:**

Enfermedad de Alzheimer, fármacos multidiana, compuestos híbridos, tacrina, enfermedad multifactorial.

## - Introducción

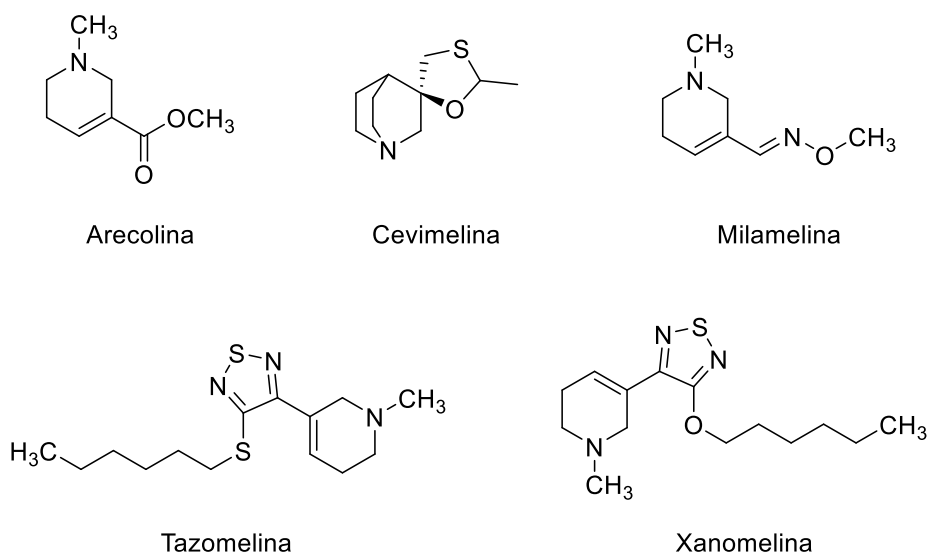
Aunque la etiología de esta enfermedad no está del todo elucidada, sí que se conocen diferentes mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la misma. Por tanto, estamos hablando de una enfermedad con carácter multifactorial. Entre estos mecanismos tenemos la producción, agregación y acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el cerebro, que produce neurotoxicidad, pérdida de la neurotransmisión, plegamiento anómalo de diferentes proteínas y muerte neuronal. Todo ello da lugar a los síntomas clínicos, como deposición extracelular de placas amiloide, ovillos neurofibrilares, procesos neuroinflamatorios, estrés oxidativo y desregulación de la homeostasis de algunos biometales. También se ha observado en el cerebro de estos pacientes la existencia de un déficit de acetilcolina, un neurotransmisor del sistema nervioso central que juega un papel importante en el aprendizaje y la atención. De forma concomitante a este déficit, se produce pérdida de células del neocórtex, amígdala e hipocampo<sup>(4) (3) (5)</sup>.

Los compuestos híbridos son moléculas compuestas por diferentes grupos farmacóforos de interés por actuar sobre ciertas dianas. De esta forma, cada grupo farmacóforo preserva su actividad, siendo capaces de interactuar con sus respectivas dianas. Esto es de gran utilidad en este tipo de enfermedades porque con una sola molécula se consigue dar lugar a diferentes respuestas farmacológicas sinérgicas<sup>(3)</sup>.

### 1. Hipótesis colinérgica

El sistema colinérgico tiene un papel central en la neurotransmisión mediada por aminoácidos excitatorios, siendo el más importante el glutamato. Según la misma, el deterioro de esta neurotransmisión excitatoria impide que se transmitan los impulsos a través de sinapsis colinérgicas, con pérdida de neuronas colinérgicas y de acetilcolina a nivel del hipocampo y del córtex, lo que se traduce en pérdida de memoria o capacidad de aprendizaje, con cambios en el comportamiento, por lo que parece jugar un papel importante en el Alzheimer. La hipótesis colinérgica propone que la enfermedad de Alzheimer es causa de un déficit de las enzimas que se encargan de la síntesis de la acetilcolina<sup>(2) (6) (3)</sup>.

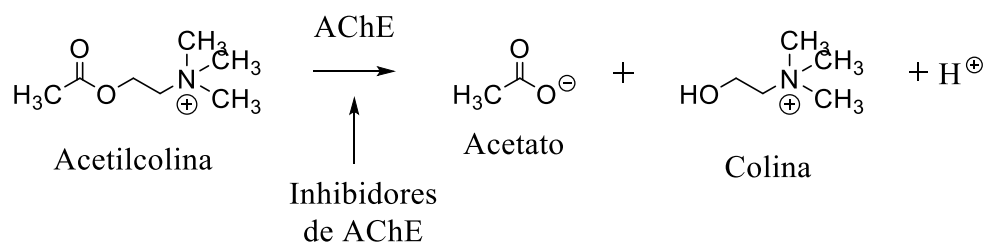
Esta hipótesis fue abordada inicialmente mediante el uso de **precursores colinérgicos**, como la fosfatidilcolina, pero éstos tenían dudosos beneficios terapéuticos, por lo que actualmente están en desuso. Se intentó aumentar los niveles de neurotransmisores mediante el uso terapéutico de ligandos que se unen al receptor de acetilcolina, es decir, **agonistas del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR)**, entre los que se encuentra la propia nicotina. Estos compuestos han demostrado tener capacidad neuroprotectiva, aunque actualmente no hay ningún fármaco comercializado de este tipo. Por otro lado, otra posibilidad que se estudió para mejorar esta transmisión fue la modulación directa de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (mAChR), existiendo fármacos **agonistas del receptor muscarínico M1 de la acetilcolina (m1AChR)**, como arecolina, cevimelina, milamelina, tazomelina y xanomelina, pero no están comercializados por falta de selectividad y seguridad<sup>(3)</sup>.



**Figura 1. Primeros fármacos que fueron sintetizados para intentar tratar el Alzheimer mejorando la transmisión colinérgica, actuando como agonistas sobre los receptores muscarínicos M1 de acetilcolina**

Otra posible forma de intentar tratar esta enfermedad condujo a la síntesis de **antagonistas del receptor muscarínico M2 de la acetilcolina (m<sub>2</sub>AChR)**, ya que se vio que el bloqueo de este receptor aumentaba la liberación de acetilcolina, pero causaba efectos secundarios a causa del sistema parasimpático, como taquicardia e hipertensión, por lo que no se siguió por esta vía<sup>(3)</sup>.

Por último, otra posible manera de hacer frente a esta hipótesis, y que tiene mayor éxito, es el uso de **inhibidores de la acetilcolinesterasa**, enzima que se encarga de la hidrólisis de la acetilcolina, por lo que los niveles de acetilcolina se ven disminuidos. Por tanto, si se elimina la acción de esta esterasa, se compensa la hipofunción colinérgica, además de mejorarse la memoria y el aprendizaje. A pesar de lo explicado, estos compuestos no son capaces de curar esta enfermedad o de prevenir o revertir el proceso neurodegenerativo, sino que solamente mejoran los síntomas y retrasan el deterioro cognitivo<sup>(3)</sup>.



**Figura 2. Estrategia con mayor éxito en el abordaje del Alzheimer en cuanto a la hipótesis colinérgica.**

La función principal de la acetilcolinesterasa es hidrolizar la acetilcolina, lo que supone que la neurotransmisión colinérgica cese, ya que no se pueden producir las sinapsis colinérgicas sin el sustrato.

En cuanto a la enzima acetilcolinesterasa, consta de dos partes relevantes para su inhibición:

-**Sitio catalítico**: es su centro activo y lleva a cabo la hidrólisis de la acetilcolina. Incluye tanto al **sitio aniónico catalítico (CAS)** como a la **triada catalítica** compuesta por Ser203-Glu334-His447 en mamíferos, localizada en el centro de la enzima. Los inhibidores que se unen a este nivel son inhibidores competitivos.

-**Sitio periférico aniónico (PAS)**: es un sitio alostérico, diferente del centro activo de la enzima. Se encuentra en el inicio de la cavidad que lleva al centro activo y consta de dos residuos de triptófano: Trp84, en el sitio activo, y Trp279, en la entrada de la garganta. Se sabe que modula la actividad del centro activo, pero el mecanismo a nivel molecular sigue sin estar claro. Además, se ha asociado a este sitio periférico con la agregación de ciertas proteínas<sup>(7) (8)</sup>.

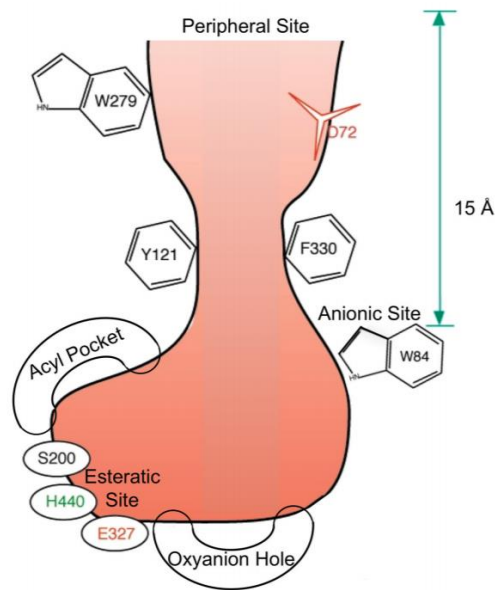
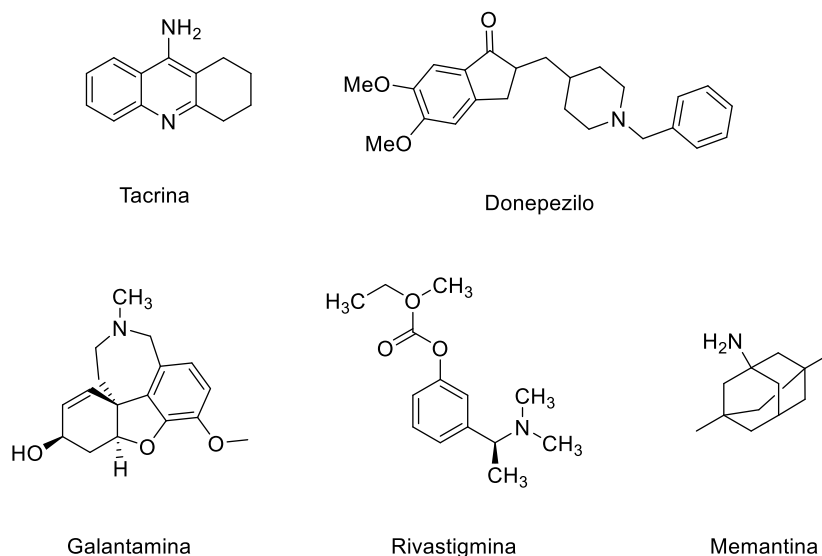


Figura 3. Esquema de la acetilcolinesterasa. En la parte superior podemos observar el sitio aniónico periférico (PAS), mientras que, en la parte intermedia de la garganta, a una distancia de 15 Å, encontramos el comienzo del sitio activo de la enzima. En la parte inferior izquierda, podemos ver la triada catalítica del sitio activo. Imagen obtenida y adaptada de la referencia (9).

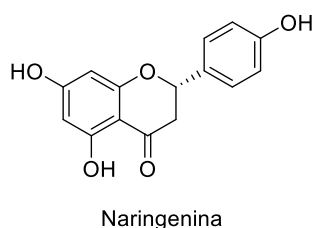
Los primeros fármacos aprobados para el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer fueron inhibidores de la acetilcolina. Así, **tacrina** fue descrita en 1961 como inhibidor de acetilcolinesterasa y butilcolinesterasa, y fue aprobada por la FDA en 1993 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, la alta hepatotoxicidad observada en tratamientos prolongados llevó a que en 2013 fuera retirada del mercado. **Donepezilo** es un inhibidor selectivo de acetilcolinesterasa de segunda generación, que fue aprobado por la FDA para su uso en la enfermedad de Alzheimer en 1996. También fueron aprobados la **galantamina**, que inhibe selectivamente a la acetilcolinesterasa, y **rivastigmina**, que inhibe de forma no selectiva y es más potente su acción inhibidora sobre la butilcolinesterasa<sup>(6)</sup>. Como hemos dicho anteriormente, el Alzheimer es una enfermedad multifactorial, y ha sido puesto en evidencia que la muerte celular debida a una excitación neuronal podría estar causada, entre otras causas, por una sobreestimulación de los **receptores de glutamato**, en particular del subtipo **N-metil-D-aspartato (NMDA)**, por lo que también fue aprobado un **antagonista** de este receptor, llamado **memantina**, que además es capaz de inhibir la NO-sintasa (NOS) localizada a nivel neuronal, lo cual es de interés, ya que también se ha relacionado al NO con la muerte celular<sup>(3) (5)</sup>.



**Figura 4. Primeros fármacos que fueron comercializados para tratar el Alzheimer. La tacrina, donepezilo, galantamina y rivastigmina son inhibidores de la acetilcolinesterasa, mientras que la memantina es un antagonista de un subtipo de receptor de glutamato, el receptor NMDA.**

Como hemos comentado, la tacrina fue retirada del mercado poco después, cuando se comprobó que daba lugar a serios efectos adversos, siendo el más serio la hepatotoxicidad. A pesar de ello, es un esqueleto modelo en la búsqueda de compuestos multicomponente, ya que presenta interesantes propiedades biológicas, tales como atenuar el daño oxidativo que provoca el péptido  $\beta$ -amiloide y el que provoca la apoptosis inducida por el peróxido de hidrógeno, así como también de reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). También es capaz de inhibir la fosforilación de la tubulina y los microtúbulos asociados a proteínas, los cuales se encuentran en los cerebros de los pacientes con Alzheimer y dan finalmente lugar a los ovillos neurofibrilares<sup>(3)</sup>.

Se ha visto que las **moléculas híbridas de tacrina**, es decir, moléculas multidiana, que contienen en su molécula una parte con capacidad de eliminación de radicales libres (*radical scavengers*) son útiles en el tratamiento del Alzheimer, ya que previenen el estrés oxidativo y la deposición de fibrillas porque tienen propiedades anti-oxidante y anti-agregación de proteína  $\beta$ -amiloide<sup>(10)</sup>. Los flavonoides son heterocíclicos polifenólicos que se encuentran de forma abundante en ciertas plantas<sup>(11)</sup>. Tienen diferentes efectos biológicos, como propiedades anti-oxidantes, anti-inflamatorias y propiedades quelantes de metales. Son compuestos neuroprotectores porque promueven las funciones cognitivas, además de mejorar la capacidad de memoria y de aprendizaje<sup>(10)</sup>. Por ello, sería interesante una síntesis centrada en híbridos de tacrina conteniendo un flavonoide, como la naringenina, que es una flavona, unida a la molécula de tacrina gracias al uso de una diamina como *linker*, el cual puede ser de distinta longitud. Dependiendo de la longitud, este *linker* podría tener propiedades quelantes.



**Figura 5. Estructura química de la naringenina, con estructura química de tipo flavona.**

## 2. Hipótesis de agregación de proteínas

### 2.1. Cascada $\beta$ -amiloide

Las **placas amiloides** son un signo claro de esta enfermedad. Están formadas por el péptido  $\beta$ -amiloide y se acumulan de forma extraneuronal<sup>(1)</sup>. De acuerdo con la hipótesis amiloide, este péptido es formado por la proteólisis de la proteína del precursor amiloide (APP). Esta proteólisis se lleva a cabo por una enzima  $\beta$ -secretasa, principalmente por BACE-1, dando lugar a la proteína soluble APP- $\beta$  (sAPP $\beta$ ) y a un fragmento del extremo C-terminal de 99 aminoácidos (C99). Este último puede ser cortado por la  $\gamma$ -secretasa, dando lugar al péptido A $\beta$ , el cual es liberado al ambiente extracelular. Las especies mayoritarias son los péptidos  $\beta$ -amiloide A $\beta_{40}$  y A $\beta_{42}$ , el cual forma agregados y da lugar al comienzo de lo que serán los oligómeros y las fibrillas, que en última instancia darán lugar a las placas amiloides<sup>(12)</sup>. Estas placas, o probablemente sus oligómeros solubles, son neurotóxicos y dan lugar a la disrupción de la función mitocondrial e inducen apoptosis, entre otros efectos<sup>(5)</sup>. Por ello, la inhibición de BACE-1 puede ser un punto clave para poder bloquear la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

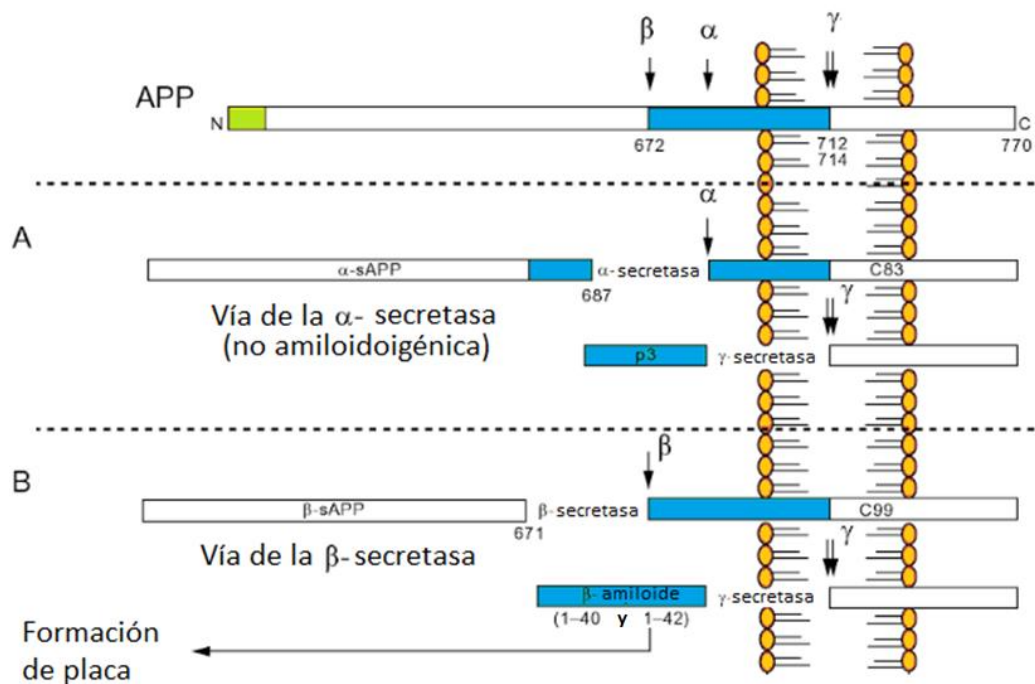


Figura 6. Podemos observar cómo la proteína del precursor amiloide es cortada por diferentes enzimas de tipo secretasa. Si actúa la proteína soluble  $\alpha$ -secretatasa sobre el mismo se da lugar a fragmentos que no darán lugar a placas amiloides. Por el contrario, si produce el corte la enzima soluble  $\beta$ -secretatasa, se producirá por un lado la proteína  $\beta$ -APP soluble y por otro lado el fragmento C99, sobre el cual actuará la proteína  $\gamma$ -secretatasa, dando lugar finalmente a la proteína  $\beta$ -amiloide, el cual se libera al ambiente extracelular y en última instancia da lugar a los agregados amiloides. (Imagen adaptada, obtenida de Se-Kwon Kim, Jung Know Lee et al. *Advances in Food and Nutrition* volume 65. Implications and applications. 1st ed. United States: Academic Press; 2012. 59 p).

Por otro lado, también se ha observado que la enzima **monoamino oxidasa B** (MAO-B) se encuentra en niveles elevados en pacientes con Alzheimer, y se ha visto que comienza a elevarse años antes de que se presente la enfermedad. Así, aunque su papel no está del todo claro, es conocido su efecto neuroprotector frente a la proteína  $\beta$ -amiloide<sup>(13)</sup>. Por ello, es una diana interesante frente a esta enfermedad.



## 2.2. Hiperfosforilación de la proteína Tau

La **proteína Tau** es la encargada de aportar estabilidad estructural a los microtúbulos, los cuales mantienen la forma de las neuronas y las uniones entre ellas. La unión de las proteínas Tau a los microtúbulos se encuentra regulada por diferentes quinasas y fosfatasa, de tal forma que las quinasas, al fosforilar, controlan su separación. Si se produce un desajuste en la fosforilación/desfosforilación se da lugar a la acumulación y agregación de proteínas Tau hiperfosforiladas. La causa de este desajuste no está clara, pero diferentes quinasas pueden estar implicadas, como la **glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3)**. Se ha observado que los oligómeros de Tau hiperfosforilada son neurotóxicos y que diversas señales moleculares alteradas que afectan a las neuronas cerebrales tienen como vía final la hiperfosforilación de Tau<sup>(2)</sup> <sup>(14)</sup>. Por tanto, una diana de interés para realizar un abordaje terapéutico desde esta perspectiva, sería la **inhibición** de la enzima glucógeno sintasa quinasa-3.

La formación de **ovillos neurofibrilares** que se acumulan de forma intraneuronal es otro signo claro en la fisiopatología de la enfermedad<sup>(1)</sup>. Están compuestos principalmente de filamentos helicoidales emparejados (PHF de sus siglas en inglés), que son estructuras que contienen un número anormal de microtúbulos asociados a la proteína Tau de forma hiperfosforilada, es decir, que están asociados a una forma aberrante de la proteína Tau. Esto promueve el plegamiento incorrecto de la proteína Tau, dando lugar al auto-ensamble en ovillos de PHF y finalmente provocando el desensamble de los microtúbulos, lo cual causa en las neuronas afectadas una degeneración progresiva y pérdida de conectividad<sup>(5)</sup>.

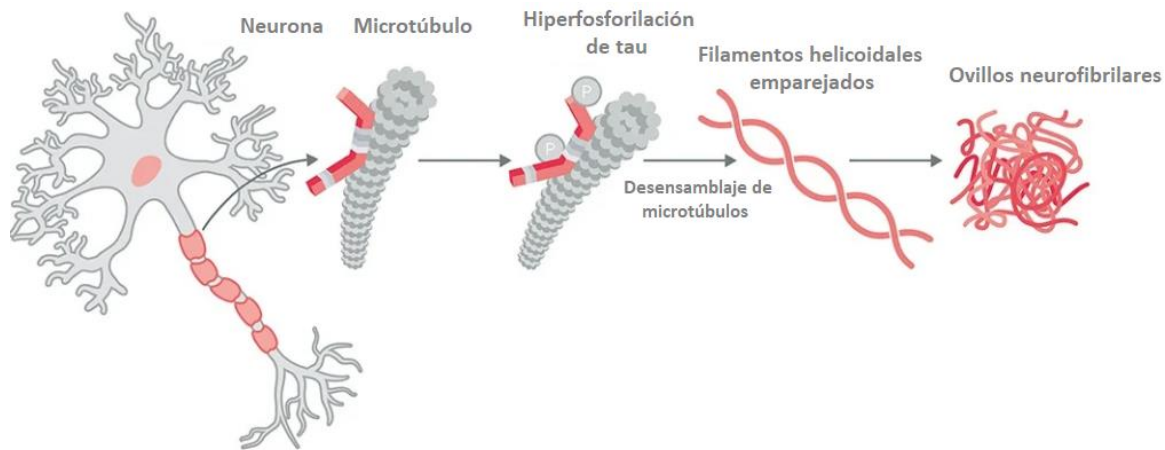


Figura 7. Los filamentos helicoidales emparejados están formados por microtúbulos que contienen una forma aberrante de la proteína tau debido a que esta se encuentra en un estado hiperfosforilado. Esto da lugar a que la proteína tau se pliegue de manera incorrecta, a que los filamentos helicoidales emparejados se auto-ensamblen y a que los microtúbulos se desensamblen. La agregación de los filamentos helicoidales emparejados es lo que da lugar a que se produzcan los ovillos neurofibrilares. (Imagen adaptada, obtenida de <https://www.abcam.com/neuroscience/untangle-tau>)

## 3. Desregulación de la homeostasis de ciertos biometales

Hay una hipótesis que afirma que establecer a ciertos metales, tales como hierro (Fe), cobre (Cu) o zinc (Zn), como diana, puede ser una alternativa terapéutica<sup>(15)</sup>. En la enfermedad de Alzheimer el nivel de estrés oxidativo a nivel cerebral está aumentado debido al incremento del contenido cerebral de ciertos metales, como hierro y cobre, que desencadenan estrés oxidativo mediante la formación de ROS<sup>(1)</sup>. Tanto el Fe como el Cu tienen la capacidad de estimular la formación de radicales libres, a través de la reacción de Fenton<sup>(1)</sup>, lo cual genera

daños a nivel celular y de tejidos y desencadena procesos neuroinflamatorios, conduciendo a la muerte neuronal.

La reacción de Fenton consiste en una reacción entre el peróxido de hidrógeno y especies de hierro II, lo cual da lugar a la formación de radicales hidroxilo y a que se desencadene la formación de otras especies reactivas de oxígeno capaces de oxidar a una gran variedad de moléculas orgánicas<sup>(16)</sup>:



### ➤ **Hierro**

El hierro, en distintos estados de oxidación, se encuentra en niveles elevados en diferentes áreas cerebrales afectadas por enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. La deposición neuronal de hierro causa estrés oxidativo siguiendo la reacción de Fenton, lo que se ha mostrado como señal inicial en diferentes rutas de señalización de apoptosis en neuronas y de daño de diferentes proteínas. El daño oxidativo que el hierro produce a las proteínas y lípidos puede causar disfunción y muerte neuronal. Además, el aumento de hierro puede aumentar la producción del péptido  $\beta$ -amiloide, ya que incrementa la expresión de la proteína precursora de amiloide (APP) y altera su procesamiento<sup>(15)</sup>.

La proteína Tau también se puede unir al hierro, lo que favorece la formación de agregados y la formación de los ovillos neurofibrilares ricos en hierro en cerebros de pacientes con Alzheimer. Por otro lado, la proteína Tau es la encargada de transportar a APP a la membrana neuronal, y ésta, a su vez, es capaz de unirse a la ferroportina en la membrana neuronal, facilitando la salida de hierro de las neuronas como acción neuroprotectora. Así, niveles reducidos de Tau o de APP podrían conllevar la retención de hierro en el interior de las neuronas, lo cual se ha observado en pacientes con diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer<sup>(15)</sup>.

### ➤ **Cobre**

El cobre es otro biometal involucrado en procesos oxidativos y capaz de generar ROS<sup>(15)</sup>. Además, el cobre puede causar la agregación de placas amiloide y la formación de oligómeros. La toxicidad del cobre unido a la placa amiloide puede deberse a un mecanismo citotóxico que incluye estrés oxidativo, generándose peróxido de hidrógeno<sup>(15)</sup>. Por otro lado, también se ha descrito la formación de complejos entre cobre II y placas amiloide que se sitúan en la hendidura sináptica de las neuronas glutamatérgicas, lo que, unido a la hipoactividad del receptor del glutamato (NMDA), contribuye al deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer<sup>(15)</sup>.

### ➤ **Zinc**

En cerebros con enfermedad de Alzheimer se ha observado una redistribución del zinc en placas extracelulares y el neuropilo circundante. El Zn se une a los residuos 6-28 de la proteína  $\beta$ -amiloide, lo que genera un plegamiento y la formación de agregados del péptido. De esta forma, se podría iniciar la formación de la placa amiloide en esta enfermedad<sup>(15)</sup>. Esta hipótesis se apoya en una distribución anatómica similar de la placa amiloide y la proteína ZnT3, encargada de transportar zinc en el cerebro hacia las neuronas glutamatérgicas<sup>(15)</sup>. Por

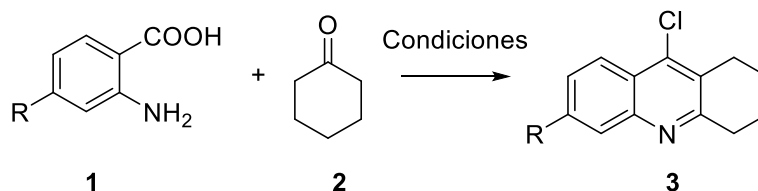
otro lado, el zinc es capaz de unirse a la proteína Tau y dar lugar a su agregación, generando neurotoxicidad<sup>(15)</sup>.

Como hemos comentado anteriormente, el Alzheimer es una enfermedad de naturaleza multifactorial, por lo que una posible forma de establecer un tratamiento efectivo para la misma podría ser el diseño, síntesis y uso de compuestos híbridos multidiana, que son moléculas que incorporan en su estructura varios grupos farmacóforos, por lo que son capaces de actuar a la vez sobre varias dianas de interés terapéutico<sup>(3)</sup>.

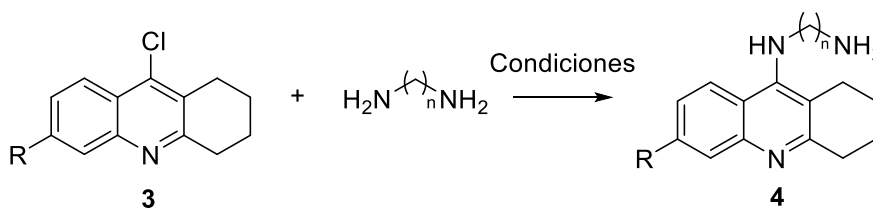
### - Objetivos.

El objetivo de este trabajo se encuentra recogido como parte de un proyecto más amplio en el que se persigue el diseño, la síntesis y la evaluación de nuevos compuestos híbridos frente a la enfermedad de Alzheimer que permitan identificar nuevos cabezas de serie. Así, nuestro objetivo particular fue la síntesis de tacrina y derivados conteniendo una cadena carbonada de diamina como espaciador, con el objetivo de emplearlos en la síntesis de estructuras híbridas. Para ello, planteamos los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis del esqueleto heterocíclico de tacrinas y derivados. Para ello, se partirá del ácido antranílico **1**, o sus derivados sustituidos sobre el anillo aromático y ciclohexanona **2**. Se estudiará la reacción de ciclación de Friedlander para obtener los sistemas heterocíclicos de tetrahidroacridina **3**, como se indica en el siguiente esquema.



2. Síntesis del sistema de tacrina-*linker*. En este punto, con el objetivo de introducir espaciadores funcionalizados en el esqueleto de acridina que conduzcan a los compuestos **4**, se estudiará la reacción de sustitución nucleofílica aromática con diaminas alifáticas de distinto tamaño de cadena sobre el compuesto **3**.



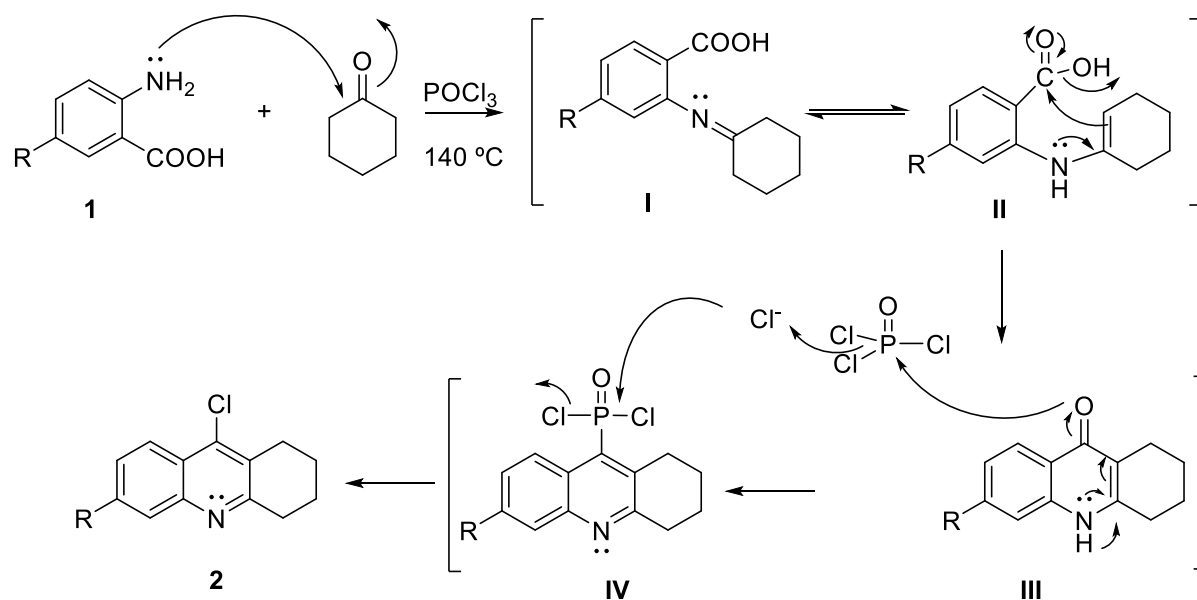
## - Material y métodos

Este Trabajo se ha realizado de forma teórico-práctica. Para la parte teórica, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, como PubMed o SciFinder. El trabajo experimental ha sido realizado en el departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Para la parte experimental, se han usado reactivos y disolventes de calidad comercial y han sido usados como se recibieron, siguiendo las prácticas típicas de un laboratorio de síntesis. Para la monitorización de las reacciones, se ha utilizado cromatografía en capa fina de sílica gel e indicador fluorescente. Para la purificación de los compuestos, se han utilizado columnas convencionales de gel de sílice. Los datos espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear han sido recogidos utilizando un equipo Bruker Advance, operando a 250 Hz para  $^1\text{H}$  NMR y 63 Hz para  $^{13}\text{C}$  RMN.

## - Resultados y discusión

### 1. Síntesis de las 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina 3.

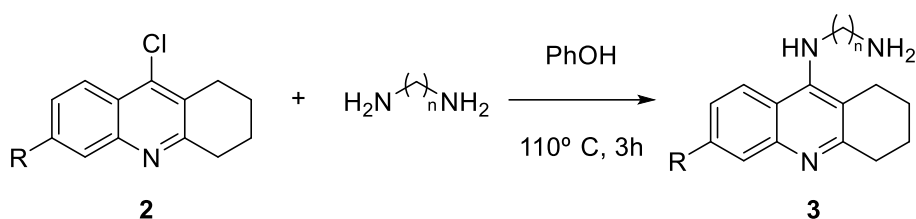
La síntesis de los compuestos **3** se llevó a cabo mediante una variación de la reacción de Friedländer de quinolinas, mediante la siguiente propuesta mecanística. El ácido antranílico **1** reacciona con la ciclohexanona para obtener la base de Schiff **I**, la cual tautomeriza a la enamina **II** que, por adición nucleofílica al carbono-carboxilo, conduce a la acridona **III**, la cual, en presencia de oxiclorigenato de fósforo en condiciones térmicas de reacción, permitió obtener los compuestos **2**, con rendimientos excelentes y sin necesidad de posterior purificación (esquema 1)<sup>(17)</sup>.



Esquema 1. Propuesta mecanística para la síntesis de los compuestos **2**

## 2. Formación de las tacrinas conteniendo un espaciador de tipo amina

Los compuestos **3** fueron obtenidos por reacción de sustitución nucleofílica aromática de las cloroacridinas **2** con diaminas de cadena lineal, en condiciones térmicas de reacción. En primer lugar, se estudiaron las condiciones de reacción sobre la cloroacridina **2a** y la **1,4-butano-diamina**; con el fin de evitar los productos de dimerización se emplearon excesos de la diamina y se estudiaron los tiempos y temperaturas de reacción. Así, se encontró que cuando se emplearon 6 equivalentes de la diamina y dejando la reacción durante tres horas a 110 °C, en **fenol** como disolvente, se obtiene el compuesto **3a** con un 52% de rendimiento. Finalmente, las condiciones óptimas de la reacción se aplicaron al sustrato **2b** y se emplearon diaminas lineales de cadena carbonada de 2 a 12 carbonos, obteniendo la serie de compuestos **3a-m** con buenos rendimientos (tabla 1)<sup>(18)</sup>.



Compuesto 3	R	n	Rendimiento
3a	H	2	80%
3b	H	4	52%
3c	H	8	88%
3d	H	9	76%
3e	Cl	2	63%
3f	Cl	3	8%
3g	Cl	4	88%
3h	Cl	6	39%
3i	Cl	7	53%
3j	Cl	8	26%
3k	Cl	9	27%
3l	Cl	10	26%
3m	Cl	12	20%

### 3. Parte experimental

#### 3.1. Síntesis de tetrahidroacridinas

##### Procedimiento general

Una mezcla de un equivalente del correspondiente **ácido antranílico** y 1,2 equivalentes de **ciclohexanona** en 10 equivalentes de **POCl<sub>3</sub>** fue calentada a reflujo (140 °C). La reacción se siguió por TLC, y se observó que pasadas 3 horas la reacción había transcurrido por completo. La mezcla de reacción se concentró a vacío para obtener una mezcla gomosa, sobre la que se añadió una disolución acuosa saturada de **K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** hasta que se observó efervescencia. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 veces) y se lavó un con una disolución acuosa 1M de **NaOH** (2 veces). El extracto orgánico se secó con **Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** anhidro, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Se obtuvo un producto de color marrón oscuro con excelentes rendimientos.

##### Síntesis de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina (2a)

La reacción se llevo a cabo siguiendo el procedimiento general para 2,46 g (17.8 mmol) de ácido antranílico, y 2,09 ml (20.2 mmol), para obtener 3,1 g (14,2 mmolo) de **2a** con un 84% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH-C-CCl), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHC-N), 7.67-7.62 (m, 1H, CHCHC-N), 7.54-7.49 (m, 1H, CHCHC-CCl), 3.11 (br, 2H, C4-H<sub>2</sub>), 2.99 (br, 2H, C1-H<sub>2</sub>), 1.94-1.90 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.4, 27.3, 33.9, 123.4, 125.1, 126.3, 128.3, 128.5, 129.1, 141.2, 146.3, 159.1

##### Síntesis de 6,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina (2b)

La reacción se llevo a cabo siguiendo el procedimiento genral para 2,46 g (14.8 mmol) de ácido antranílico, y 1,3 ml (12.2 mmol), para obtener 3,1 g (14,2 mmolo) con un 97% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CHC-CCl), 7.93 (s, 1H, CHC-N), 7.41 (d, *J* = 8.4, 1H, CHCHC-CCl), 3.07 (br, 2H, C4-H<sub>2</sub>), 2.94 (br, 2H, C1-H<sub>2</sub>), 1.91 (m, 4H, C2-H<sub>2</sub>, C3-H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.6, 27.5, 34.3, 123.9, 125.2, 127.4, 127.6, 129.3, 135.2, 141.5, 147.0, 160.9

#### 3.2 Síntesis de acridinas conteniendo un espaciador de tipo amina

##### Síntesis de N-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)alquil-1,2-diamina

##### Procedimiento general

Una mezcla de un equivalente de la correspondiente acridina **2** y 6 equivalentes de **alquildiamina** fueron disueltos en **fenol**, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C, con agitación. La reacción se siguió por TLC, y se observó que pasadas 3 horas la reacción había transcurrido por completo. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con

una disolución acuosa 1M de NaOH. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El compuesto deseado se purificó por cromatografía de columna.

#### **Síntesis de N-(3,4-dihidroacridin-9-il)etano-1,2-diamina (3a)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,76 mmol) de **2a**, y 1,60 ml 1,4-butildiamina (16 mmol). **3a** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,384 g (1,42 mmol) con un 52% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ: 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (m, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.91 (m, *J* = 3.4 Hz, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.67, 151.52, 147.49, 128.85, 128.81, 124.13, 123.31, 120.73, 116.73, 51.36, 42.80, 34.21, 25.23, 23.44, 23.17.

#### **Síntesis de N<sup>1</sup>-(3,4-dihidroacridin-9-il)butano-1,4-diamina (3b)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,76 mmol) de **2a**, y 1,11 ml etilendiamina (16 mmol). **3a** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,530 g (2,19 mmol) con un 80% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 4.0 Hz, 4H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.49, 151.77, 132.71, 129.20, 124.20, 123.38, 120.09, 115.76, 49.72, 42.13, 33.73, 31.25, 29.46, 25.18, 23.34, 22.93.

#### **Síntesis de N<sup>1</sup>-(3,4-dihidroacridin-9-il)octano-1,8-diamina (3c)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,2 g (0,921 mmol) de **2a**, y 0,39 g de 1,8-octildiamina (2,76 mmol). **3c** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,263 g (0,890 mmol) con un 88% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.93 (ddd, *J* = 8.5, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 3H), 2.02 – 1.75 (m, 5H), 1.60 (q, *J* = 7.3, 6.8 Hz, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 3H), 1.33 – 1.18 (m, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.76, 151.23, 147.82, 129.05, 128.68, 123.95, 123.32, 120.56, 116.15, 49.92, 42.56, 34.43, 32.18, 31.37, 29.77, 29.73, 27.28, 27.17, 25.17, 23.45, 23.19.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(3,4-dihidroacridin-9-il)nonano-1,9-diamina (3d)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,76 mmol) de **2a**, y 0,025 g 1,9-nonildiamina (0,016 mmol). **3d** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,711 g (2,097 mmol) con un 76% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00 – 7.97 (m, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.74 – 2.61 (m, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 7H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 10H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.00, 151.84, 146.82, 129.24, 128.14, 124.17, 123.49, 120.03, 115.54, 58.75, 51.09, 49.85, 42.24, 33.72, 33.24, 32.12, 29.83, 29.69, 29.65, 27.25, 27.19, 25.03, 23.32, 22.94, 18.87.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)etano-1,2-diamina (3e)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 0,9 ml etilendiamina (14 mmol). **3e** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,409 g (1,480 mmol) con un 63% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, MeOD) δ: 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 1.79 (p, *J* = 3.3 Hz, 4H), 1.59 (ddt, *J* = 11.0, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, MeOD) δ: 160.73, 153.32, 149.11, 135.66, 127.23, 126.88, 125.29, 119.79, 117.01, 50.04, 42.68, 34.83, 31.40, 30.17, 26.42, 24.42, 24.02.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)propano-1,3-diamina (3f)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 1,17 ml 1,3-propildiamina (14 mmol). **3f** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,051 g (0,759 mmol) con un 8% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, MeOD) δ: 8.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.91 (t, *J* = 3.4 Hz, 4H), 1.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, MeOD) δ: 159.44, 151.99, 134.36, 125.59, 125.26, 124.05, 118.53, 116.06, 46.12, 38.79, 33.19, 25.03, 22.85, 22.44.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)butano-1,4-diamina (3g)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 1,43 ml 1,4-butildiamina (14 mmol). **3g** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,637 g (2,096 mmol) con un 88% de rendimiento.



$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.11 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.57 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 4H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta$ : 160.46, 153.07, 148.65, 135.39, 126.73, 126.41, 125.03, 119.52, 116.92, 49.45, 41.76, 34.33, 29.77, 29.54, 26.03, 23.96, 23.55.

### **Síntesis de $N^1$ -(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)hexano-1,6-diamina (3h)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 1,186 ml 1,6-hexametilendiamina (14 mmol). **3h** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,302 g (0,759 mmol) con un 39% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.91 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.40 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.61 – 2.47 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m,  $J$  = 3.1 Hz, 4H), 1.64 – 1.49 (m,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.18 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, MeOD)  $\delta$ : 160.69, 153.39, 149.15, 135.65, 127.27, 126.90, 125.25, 119.80, 116.89, 50.14, 42.83, 34.84, 33.94, 32.77, 28.27, 28.18, 26.42, 24.44, 24.06.

### **Síntesis de $N^1$ -(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-yl)heptano-1,7-diamina (3i)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 2,12 ml 1,7-heptildiamina (14 mmol). **3i** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,434 g (1,255 mmol) con un 53% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.07 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 3.02 – 2.88 (m,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.59 (t,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.48 – 1.21 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, MeOD)  $\delta$ : 160.93, 153.70, 149.20, 135.81, 127.20, 126.93, 125.37, 120.00, 117.23, 42.85, 34.80, 33.94, 32.65, 30.66, 28.30, 28.27, 26.48, 24.43, 24.04.

### **Síntesis de $N^1$ -(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)octano-1,8-diamina (3j)**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,326 g (1,29 mmol) de **2b**, y 1,01 g 1,8-octildiamina (7 mmol). **3j** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,119 g (1,255 mmol) con un 26% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 7.94 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 3.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (m,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 1.80 (m,  $J$  = 3.2 Hz, 4H), 1.53 (m,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (m,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.29 – 1.13 (m, 12H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz, MeOD)  $\delta$ : 160.74, 153.46, 149.17, 135.68, 127.30, 126.93, 125.28, 119.84, 116.94, 50.17, 42.93, 34.83, 34.00, 30.94, 30.81, 28.35, 28.32, 26.45, 24.44, 24.07, 24.07.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)nonano-1,9-diamina (3k)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 2,22 g 1,9-nonildiamina (14 mmol). **3k** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,196 g (0,645 mmol) con un 27% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, MeOD) δ: 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 – 2.80 (m, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 1.86 – 1.74 (m, *J* = 3.2 Hz, 4H), 1.57 – 1.47 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 – 1.33 (m, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 – 1.13 (m, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, MeOD) δ: 160.74, 153.46, 149.17, 135.68, 127.30, 126.93, 125.28, 119.84, 116.94, 42.93, 34.83, 34.00, 30.94, 30.81, 28.35, 28.32, 26.45, 24.44, 24.07, 24.07.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)decano-1,10-diamina (3l)

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 2,42 g 1,10-decildiamina (14 mmol). **3l** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,195 g (0,613 mmol) con un 26% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, MeOD) δ: 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.09 (m, 16H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, MeOD) δ: 160.68, 153.44, 149.20, 135.66, 127.34, 126.92, 125.26, 119.83, 116.87, 42.96, 34.85, 34.03, 32.81, 31.08, 30.88, 28.50, 28.38, 26.47, 24.47, 24.09.

### Síntesis de N<sup>1</sup>-(6-cloro-3,4-dihidroacridin-9-il)dodecano-1,12-diamina (3m)

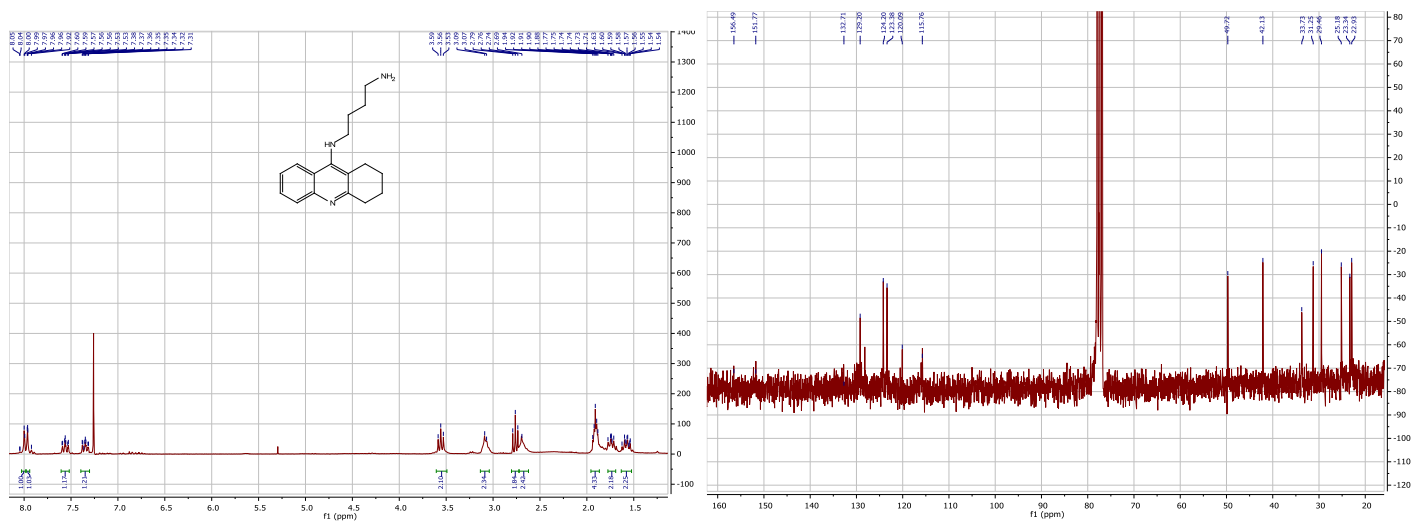
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general para 0,6 g (2,37 mmol) de **2b**, y 2,8 g 1,12-dodecildiamina (14 mmol). **3m** se purificó por cromatografía de columna, empleando como eluyente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (9/1/0,1), para obtener 0,158 g (0,457 mmol) con un 20% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, MeOD) δ: 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 1.94 – 1.85 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 21H).

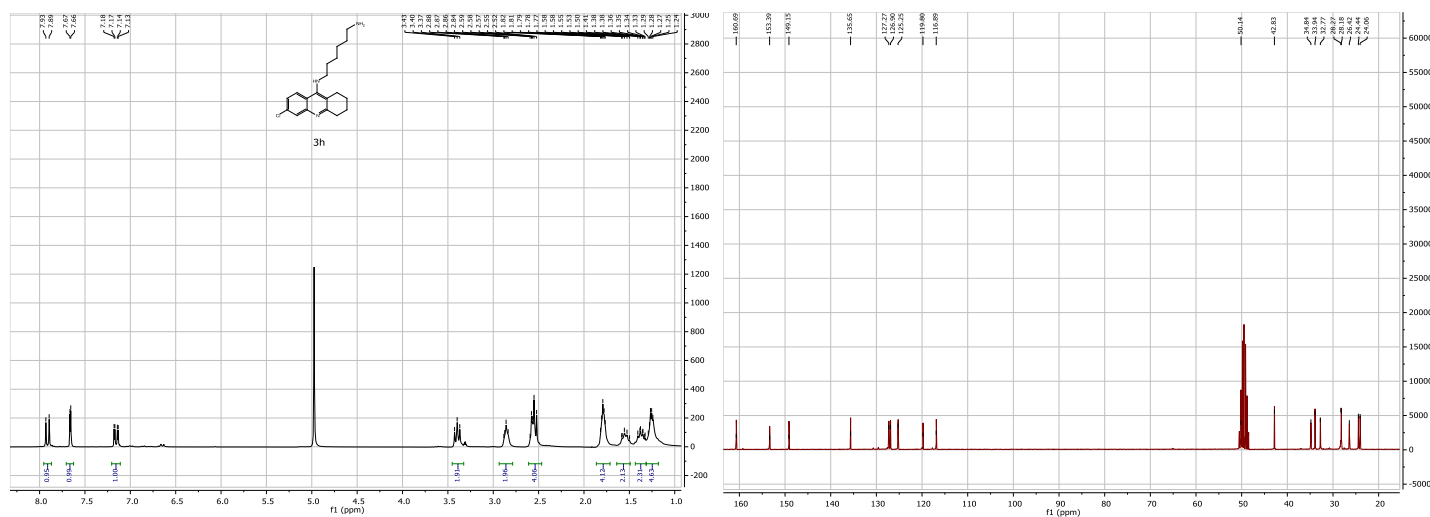
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, MeOD) δ: 160.85, 153.75, 149.16, 135.82, 127.17, 126.95, 125.37, 119.97, 117.17, 61.96, 58.74, 42.39, 34.78, 32.65, 32.51, 31.07, 30.98, 30.94, 30.70, 28.29, 28.22, 26.50, 24.43, 24.05.

## Espectros representativos

### Compuesto 3b



### Compuesto 3h



## - Conclusiones

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de elevada prevalencia. Es una enfermedad multifactorial, por lo que es posible abordarla actuando sobre distintas dianas. Precisamente por eso, desde hace años, se tiende más a la síntesis de moléculas multidiana que combinan en una misma estructura distintos grupos farmacóforos que actúan sobre distintas dianas de esta enfermedad. De esta forma, con una misma molécula actuamos de forma simultánea en diferentes dianas implicadas. Se ha visto que sería interesante usar el esqueleto de la tacrina como base de estas moléculas multidiana, combinándola con distintos grupos farmacóforos, como puede ser con distintos flavonoides.

Aún así, el Alzheimer es una enfermedad cuyo tratamiento se basa únicamente en aliviar y mejorar los síntomas, pero el tratamiento no es capaz de curar. Por ello, es necesario seguir investigando para encontrar una cura efectiva para esta enfermedad.

## - Bibliografía

1. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2010;345(1):91-104.
2. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience*. 2018;21(10):1332-40.
3. Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ, Francisco AP, Marco-Contelles J. The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013;13(15):1745-70.
4. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *Journal of neurochemistry*. 2016;139 Suppl 1:179-97.
5. Tumiatti V, Minarini A, Bolognesi ML, Milelli A, Rosini M, Melchiorre C. Tacrine derivatives and Alzheimer's disease. *Current medicinal chemistry*. 2010;17(17):1825-38.
6. Panek D, Wichur T, Godyn J, Pasieka A, Malawska B. Advances toward multifunctional cholinesterase and beta-amyloid aggregation inhibitors. *Future medicinal chemistry*. 2017;9(15):1835-54.
7. Bourne Y, Taylor P, Radić Z, Marchot P. Structural insights into ligand interactions at the acetylcholinesterase peripheral anionic site. *The EMBO journal*. 2003;22(1):1-12.
8. Najafi Z, Saeedi M, Mahdavi M, Sabourian R, Khanavi M, Tehrani MB, et al. Design and synthesis of novel anti-Alzheimer's agents: Acridine-chromenone and quinoline-chromenone hybrids. *Bioorganic Chemistry*. 2016;67:84-94.
9. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-biological interactions*. 2010;187(1-3):10-22.
10. Sameem B, Saeedi M, Mahdavi M, Shafiee A. A review on tacrine-based scaffolds as multi-target drugs (MTDLs) for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*. 2017;128:332-45.
11. Jalili-Baleh L, Babaei E, Abdpour S, Nasir Abbas Bukhari S, Foroumadi A, Ramazani A, et al. A review on flavonoid-based scaffolds as multi-target-directed ligands (MTDLs) for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*. 2018;152:570-89.
12. Lin Y-C, Wang J-Y, Wang K-C, Liao J-Y, Cheng IH. Differential regulation of amyloid precursor protein sorting with pathological mutations results in a distinct effect on amyloid- $\beta$  production. *Journal of neurochemistry*. 2014;131(4):407-12.
13. Schedin-Weiss S, Inoue M, Hromadkova L, Teranishi Y, Yamamoto NG, Wiehager B, et al. Monoamine oxidase B is elevated in Alzheimer disease neurons, is associated with  $\gamma$ -secretase and regulates neuronal amyloid  $\beta$ -peptide levels. 2017;9(1):57.

14. Maccioni RB, Farias G, Morales I, Navarrete L. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of medical research*. 2010;41(3):226-31.
15. Ayton S, Lei P, Bush AI. Biometals and their therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2015;12(1):109-20.
16. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology letters*. 1995;82-83:969-74.
17. Hiremathad A, Keri RS, Esteves AR, Cardoso SM, Chaves S, Santos MA. Novel Tacrine-Hydroxyphenylbenzimidazole hybrids as potential multitarget drug candidates for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*. 2018;148:255-67.
18. Keri RS, Quintanova C, Chaves S, Silva DF, Cardoso SM, Santos MA. New Tacrine Hybrids with Natural-Based Cysteine Derivatives as Multitargeted Drugs for Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *Chemical biology & drug design*. 2016;87(1):101-11.
19. Se-Kwon Kim, Jung Know Lee at al. *Advances in Food and Nutrition* volume 65. Implications and applications. 1st ed. United States: Academic Press; 2012. 59 p.