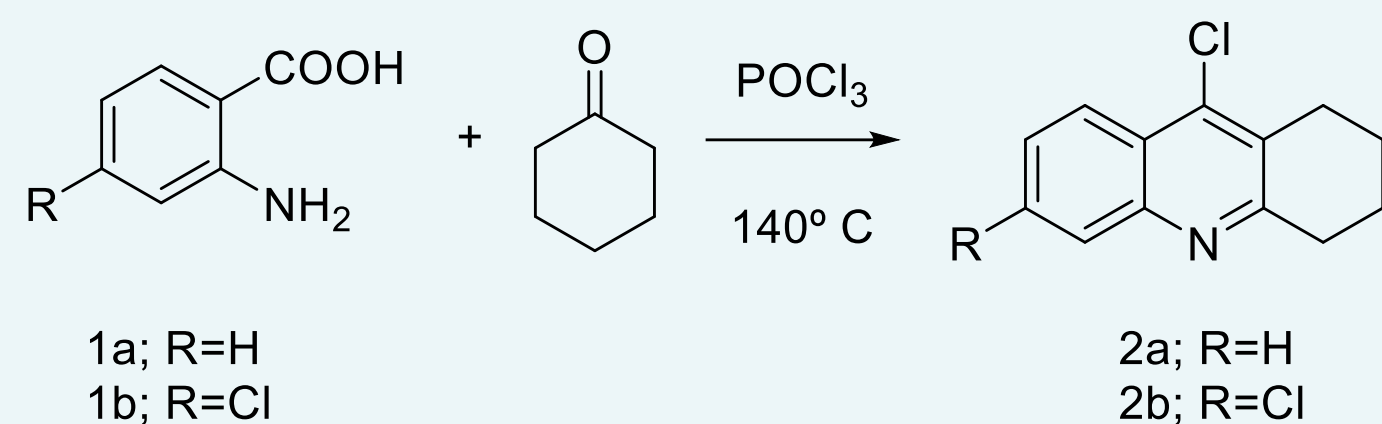


Introducción

La etiología del Alzheimer no está elucidada, aunque se conocen mecanismos fisiopatológicos que podrían darle lugar. Además, se sabe que se trata de una enfermedad multifactorial^{(1) (2)}. Por otro lado, se denomina compuestos híbridos a aquellas moléculas compuestas por diferentes grupos farmacóforos de interés por actuar sobre ciertas dianas. Cada grupo farmacóforo preserva su actividad, por lo que son capaces de actuar en sus respectivas dianas, de tal forma que se consigue una respuesta farmacológica sinérgica⁽³⁾.

- Hipótesis colinérgica
- Hipótesis de agregación de proteínas } ➤ Tau
➤ β-amiloide
- Desregulación de la homeostasis de metales

Síntesis del esqueleto heterocíclico de tacrina



Estudio de las condiciones de reacción con el fin de encontrar las condiciones óptimas, mostradas en el esquema.

Objetivos

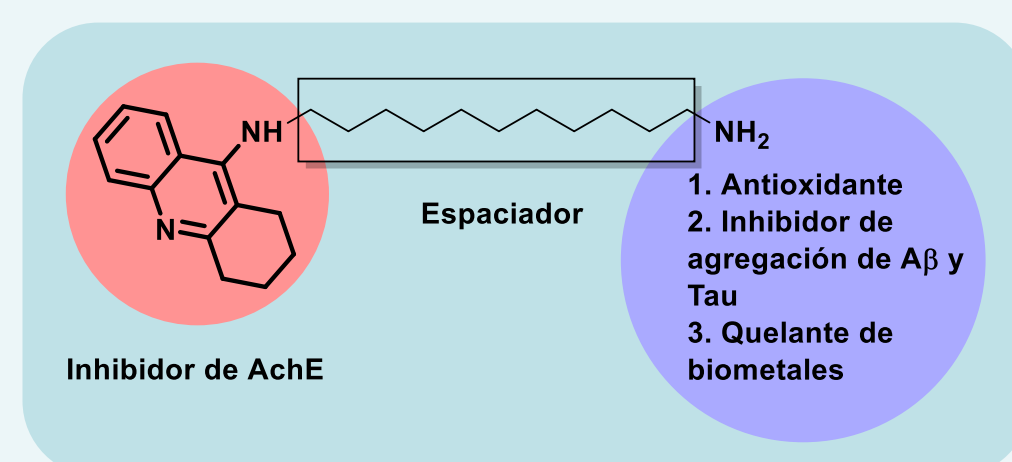
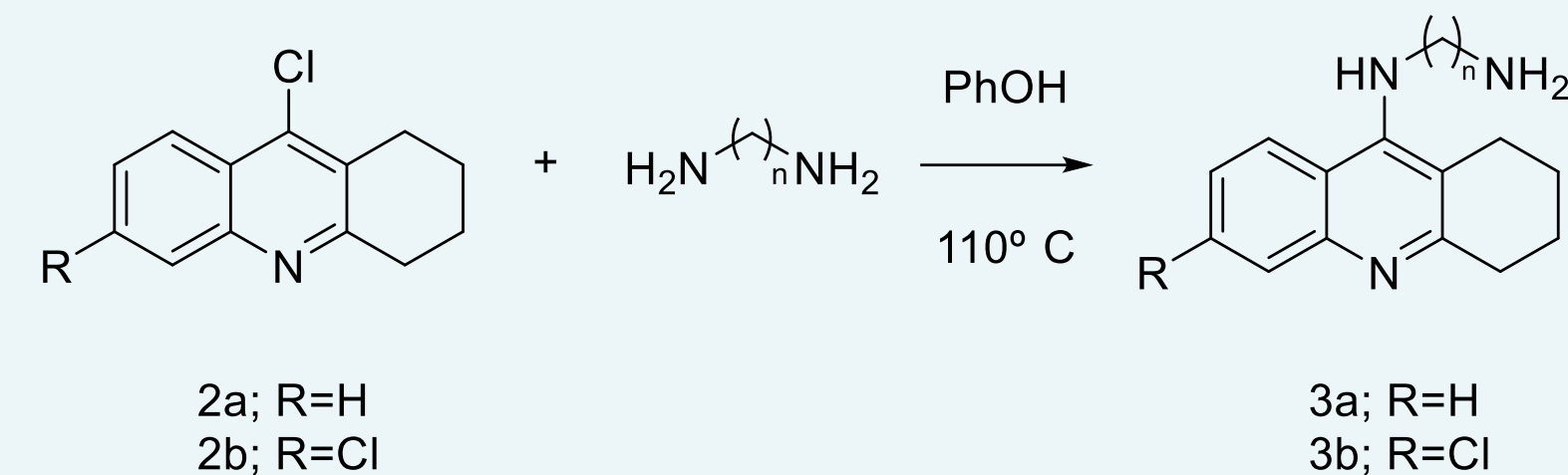


Figura 1. Diseño de moléculas multidiana frente a la enfermedad de Alzheimer.

Síntesis del sistema tacrina-linker



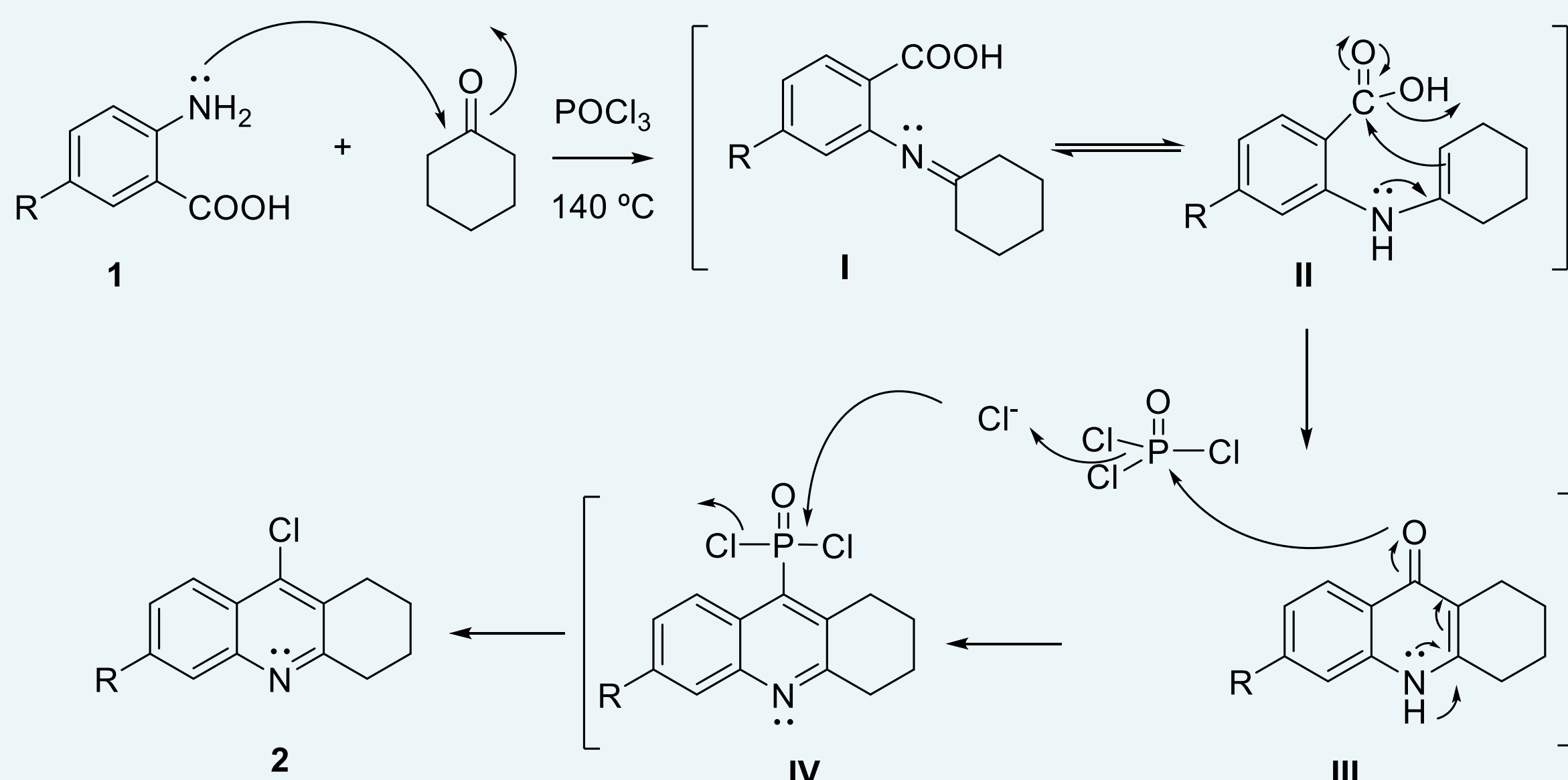
Estudio de diferentes condiciones de reacción para encontrar aquellas que resultaron ser óptimas, mostradas en el esquema.

Material y métodos

- **Parte teórica:** se han consultado las bases de datos PubMed y SciFinder.
- **Parte experimental:** reactivos y disolventes de calidad comercial, usados siguiendo las prácticas típicas de un laboratorio de síntesis. Cromatografías en capa fina con sílica gel e indicador fluorescente. Columnas convencionales de gel de sílice. Aparato de resonancia magnética nuclear Bruker Advance.

Resultados y discusión

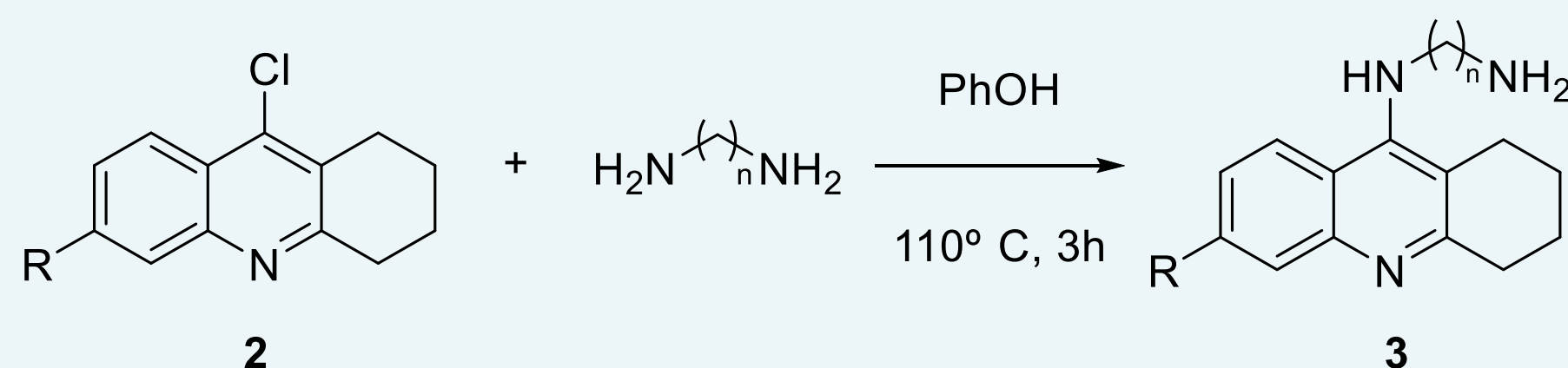
Síntesis de las 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina 3



La síntesis de los compuestos **2** se realizó a partir de ciclohexanona y ácido antranílico o su cloro derivado, siguiendo el procedimiento que previamente había sido descrito en la literatura⁽⁴⁾. Así, a través del mecanismo indicado, se obtuvieron los compuestos **2a** y **2b**, con los rendimientos mostrados.

Compuesto	R	Rendimiento
2a	H	97%
2b	Cl	84%

Formación de las tacrinas conteniendo un espaciador de tipo amina



La síntesis de los compuestos **3** se realizó mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre las cloroacridinas **2** con diaminas de cadena lineal, siguiendo el procedimiento que previamente había sido descrito en la literatura⁽⁵⁾. De esta forma, se obtuvieron la serie de compuestos **3a-m**, con los rendimientos mostrados en la tabla.

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%

Conclusiones

Desde hace años se tiende a la síntesis de moléculas multidiana, de tal manera que de forma simultánea se actúa sobre varias dianas implicadas en la enfermedad. Se ha visto que sería interesante usar el esqueleto de tacrina como base de estas moléculas, combinándola con distintos grupos farmacóforos gracias al uso de diferentes *linkers*.

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

Bibliografía

1. 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.
2. 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.

