

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**

El objetivo de esta tesis es contribuir al descubrimiento de nuevas moléculas con actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa (ACE) y/o de β -secretasa (BACE-1) que pueda significar un aporte para el desarrollo de nuevas drogas con potencial aplicación en la terapia de la enfermedad de Alzheimer (EA).

El resveratrol es un estilbeno natural, con un amplio rango de actividades biológicas pero que presenta pobre biodisponibilidad y un rápido metabolismo. Esto ha inspirado numerosas síntesis de análogos, entre ellos imino resveratrol (azaresveratrol) derivados, que han mostrado un mejor perfil de actividad que el compuesto natural. Una serie de análogos preparados por reacción entre aminas aromáticas y aldehídos aromáticos, ha mostrado un buen perfil como agentes multifuncionales para el tratamiento de EA (inhibición de agregación de $A\beta$ autoinducida o inducida por Cu^{2+} , antioxidante y neuroprotectora)¹. Tomando en cuenta estos antecedentes, se trabajó sobre la hipótesis de que incorporar una cadena hidrocarbonada de longitud variable unida a una amina terciaria a una estructura que se sabe que presenta actividad antioxidante e inhibición de la agregación del $A\beta$ nos conducirá a la preparación de un agente multifuncional de potencial aplicación en la EA (**Figura 1**).

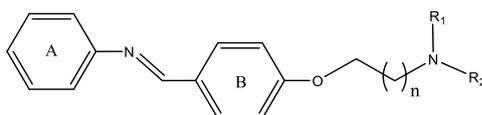
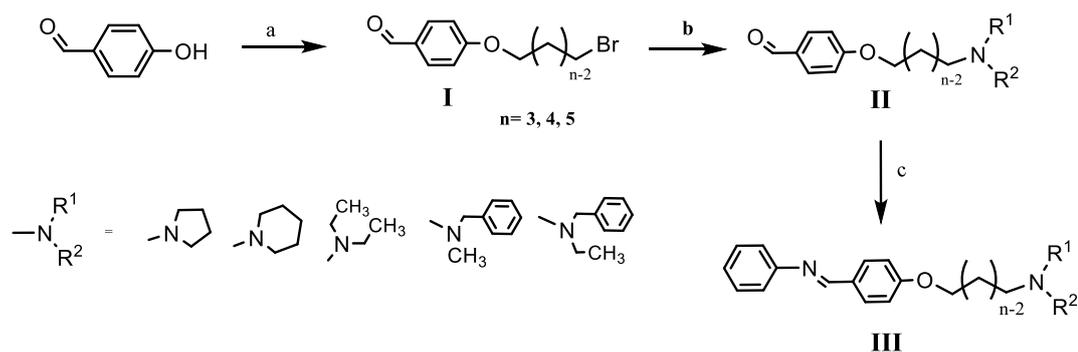


Figura 1

Se logró obtener hasta el momento una quimioteca de análogos a partir de la reacción de condensación entre anilina y 4-hidroxibenzaldehído para constituir el esqueleto del azaresveratrol y se introdujeron aminoalquil sustituyentes en el anillo B, previo a la reacción de condensación (Esquema 1). Los rendimientos de la reacción global fueron buenos (50-65%)



Esquema 1. Síntesis de análogos de azareveratrol: (a) dibromoalcano, K_2CO_3 anh., acetona, reflujo, 2 h. (b) HNR^1R^2 , DMF anh., 40°C , 24 h. (c) anilina, EtOH, reflujo, 24 h.

Se llevó a cabo la evaluación *in vitro* de la inhibición enzimática de ACE y BuCE (butirilcolinesterasa) de los compuestos obtenidos utilizando el método espectrofotométrico de Ellman. Para el cálculo de IC_{50} (concentración que inhibe la actividad enzimática en un 50%) se utilizó el programa GraphPad 5.

Los distintos derivados sintéticos mostraron significativa inhibición de ACE arrojando valores de IC_{50} en un rango de 90 a $10 \mu\text{M}$. Además, todos ellos exhibieron una alta selectividad sobre BuCE con valores de IC_{50} entre 40 y $3 \mu\text{M}$.

Los resultados mostraron que de los compuestos evaluados hasta el momento, aquellos con cadena espaciadora de mayor longitud fueron los que presentaron la inhibición más potente para ACE y BuCE.