

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**GISELLE DE ANDRADE RAMOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE INIBIDORES DA ENZIMA  
ACETILCOLINESTERASE PLANEJADOS A PARTIR DO CARDOL**

**Brasília**

**2014**

**GISELLE DE ANDRADE RAMOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE INIBIDORES DA ENZIMA  
ACETILCOLINESTERASE PLANEJADOS A PARTIR DO CARDOL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial para à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

**Brasília**

**2014**

**GISELLE DE ANDRADE RAMOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE INIBIDORES DA ENZIMA  
ACETILCOLINESTERASE PLANEJADOS A PARTIR DO CARDOL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em 05 de Agosto de 2014.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro**

Universidade de Brasília – UnB

**Claudio Viegas Junior**

Universidade Fedral de Alfenas – UNIFAL

**Maria Laura Bolognesi**

Alma Mater Studiorum Università di Bologna – UNIBO

**Ângelo Henrique de Lira Machado**

Universidade de Brasília – UnB

*Dedico aos meus pais, Jovelino e Maria, e meu irmão Alessandro,  
Sempre presentes em minha vida, que auxiliaram nas mais importantes decisões.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me abençoado até aqui, sempre me direcionando para o caminho correto.

Agradeço aos meus pais, Jovelino e Maria, por seus conselhos, amor, por me incentivarem a realizar este trabalho, e por estarem presentes em minha vida e me ajudarem a trilhar este caminho.

Agradeço ao meu irmão, Alessandro, por seu amor, carinho, e apoio.

Agradeço aos meus tios, Natália, Colomé, David e Lara, por sempre me apoiarem em minhas decisões, seus conselhos e incentivos na realização deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos por seus carinhos e incentivos.

Ao professor Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro pela orientação, discussões teóricas, dedicação e paciência, e assim também por todas as oportunidades a mim oferecidas, presentes desde minha graduação.

Aos professores e alunos do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Dr. Newton G. Castro, Fernanda M. R. Da Silva e Marina da Silva Boni pela realização dos ensaios farmacológicos.

À Prof. Dra. Silvia Alcanfor e Margareth Amaral dos Santos Marques da Central Analítica da Universidade Católica de Brasília (UCB) pela realização dos espectros no Infra-vermelho (IV) e pesagem das amostras.

Ao Prof. Dr. Edilberto Silveira e Msc. Patrícia Nascimento do Centro Nordeste de Aplicação e Uso de Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará pela concessão dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ .

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (Capes) pela concessão de bolsa de estudos.

Ao CNPq (Br, #473389/2009-6 e 490203/2012-4) pelo apoio financeiro.

Aos amigos e companheiros do Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas (LADETER).

À banca examinadora por aceitar o convite, e desde já pelas críticas e contribuição no enriquecimento do trabalho.

*“A vontade é impotente perante o que está para trás dela. Não poder destruir o tempo, nem a avidez transbordante do tempo, é a angústia mais solitária da vontade.”*

**Friedrich Nietzsche**

## RESUMO

RAMOS, Giselle de Andrade. **Síntese e avaliação farmacológica de inibidores da enzima acetilcolinesterase planejados a partir do cardol**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

A Doença de Alzheimer (DA) acomete a área cortical do cérebro, tendo a demência como manifestação clínica clássica, e outros sintomas tais como: perda de memória e cognição, alteração do comportamento, e outros, sendo considerada como doença progressiva que se instala de maneira lenta e irreversível. No âmbito de uma linha de pesquisa que visa ao desenvolvimento de novos inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), descrevemos neste estudo a síntese e caracterização de intermediários e produtos finais planejados a partir do cardol (**1**), bem como a avaliação de seus perfis inibitórios frente à AChE. Foram sintetizados dois intermediários chave, LDT490 (**41**, 76%) e LDT490Ms (**42**, 80%), e vinte compostos em rendimentos globais que variaram entre 4,59% a 9,73%. Os derivados foram avaliados frente à AChE de *E. electricus* com percentual de inibição (%I) que variou de 10% a 92% e IC<sub>50</sub> entre 7,2 a 75,3 µM, determinados para os compostos com %I ≥ 50%. Dentre a classe dos bioisostéricos cíclicos o %I variou de 62% a 92%, sendo LDT491 (**43**) o melhor composto (IC<sub>50</sub> 7,2 µM). Os derivados da série de piperazínico e arilpiperazínicos, somente o LDT495 (**46**) apresentou %I ≥ 50% (64%) a 100 µM, sendo os outros derivados não apresentando %I significativo a 30 µM. O derivado pirrolidínico LDT506 (**53**) apresentou IC<sub>50</sub> de 9,1 µM, similar ao derivado piperidínico substituído LDT516 (**57**, IC<sub>50</sub> 10,2 µM). Os derivados benzilamínicos IC<sub>50</sub> entre 13,8 a 75,3 µM, tendo o LDT519 (**58**) como o melhor da série. Os resultados sugeriram que ALH/DLH são tolerados na posição 2 em amins heterocíclicas e que amins cíclicas possuem bom perfil de inibição, destacando-se LDT491 (**43**). A avaliação farmacológica de novos compostos faz-se necessária para melhor racionalização dos resultados e estabelecimento de relações estrutura-atividade. Adicionalmente, estudos de modelagem molecular e a avaliação frente a AChE, BuChE bem como da atividade antiagregante βA induzida pela própria AChE, constituem perspectivas do trabalho na validação do planejamento estrutural de inibidores desta classe.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, iAChE, LCC, Cardol.

## ABSTRACT

RAMOS, Giselle de Andrade. **Synthesis and pharmacological evaluation of acetylcholinesterase inhibitors designed from cardol**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Alzheimer's disease (AD) affects cortical area of the brain, showing dementia as classical manifestation, and other symptoms such as loss of memory and cognition, behavior changes, and others, being considered as progressive disease that develops slowly and irreversibly. Within a line of research that aims to develop novel inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase (AChE), in this study we describe the synthesis and characterization of intermediates and final products planned from cardol (**1**), as well the evaluation of their inhibitory profiles against AChE. Thus, we synthesized two key intermediates, LDT490 (**41**, 76%) and LDT490Ms (**42**, 80%) and twenty compounds in overall yields ranging from 4,59% to 9,73%. The derivatives were evaluated front AChE of *E. electricus* with a percentage of inhibition (%I) ranging from 10% to 92% and IC<sub>50</sub> values between 7,2 to 75,3 µM, determined for the compound of %I ≥ 50%. Among the class of the cyclic bioisosters the %I ranged from 62% to 92%, the best being LDT491 (**43**, IC<sub>50</sub> 7,2 µM). For the series of piperazine and arylpiperazine derivatives, only the LDT495 (**46**) showed %I ≥ 50% (64%) at 100 µM concentration, on the other hand, the derivatives in this series could not inhibit more than 50% at 30 µM. The pyrrolidine derivative LDT506 (**53**) showed IC<sub>50</sub> of 9,1 µM, as the piperidine substituted derivative LDT516 (**57**, IC<sub>50</sub> 10,2 µM). The benzylamines derivatives showed %I between 47% to 64% and IC<sub>50</sub> between 13,8 to 75,3 µM, and the LDT519 (**58**) as the best of the series. The results suggested that hydrogen bond acceptors and hydrogen bond donors are tolerated at position 2 in heterocyclic amines and cyclic amines have good inhibition profile, highlighting LDT491 (**43**). The pharmacological evaluation of new compounds is needed to better rationalization of results and establishment of structure-activity relationships. In addition, molecular modeling studies and evaluation against AChE, BuChE and anti-aggregation activity of βA-induced AChE itself, are the prospects in the validation of the structural design of inhibitors of this class in this work.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, iAChE, LCC, Cardol.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Representação da acetilcolinesterase.	18
<b>Figura 2:</b>	Inibidores da AChE.	21
<b>Figura 3:</b>	Inibidores duais da AChE.	22
<b>Figura 4:</b>	Caproctamina ( <b>11</b> ) e memoquina ( <b>12</b> ): inibidores AChE.	23
<b>Figura 5:</b>	Inibidores da BACE-1.	24
<b>Figura 6:</b>	Inibidores da $\gamma$ -secretase.	24
<b>Figura 7:</b>	Inibidores da fosforilação da proteína tau.	25
<b>Figura 8:</b>	Agentes quelantes e antioxidantes.	26
<b>Figura 9:</b>	Agentes naturais e planejados a partir de compostos naturais.	27
<b>Figura 10:</b>	Representação do caju/LCC.	28
<b>Figura 11:</b>	Principais componentes do LCC.	29
<b>Figura 12:</b>	Derivados LDT185 ( <b>36</b> ), LDT161 ( <b>37</b> ) e LDT438 ( <b>38</b> ).	30
<b>Figura 13:</b>	Lasiodiplodina ( <b>39</b> ) e Cardol ( <b>1</b> ) – possíveis alvos para modificações moleculares.	31
<b>Figura 14:</b>	Planejamento estrutural: Estratégia de hibridação molecular entre o dímero da ( <b>a</b> ) tacrina ( <b>40</b> ) e o ( <b>b</b> ) donepezil ( <b>3</b> ).	35
<b>Figura 15:</b>	Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN $^1\text{H}$ e RMN $^{13}\text{C}$	41
<b>Figura 16:</b>	Intermediários e produtos finais sintetizados e caracterizados.	62
<b>Figura 17:</b>	Análise <i>in vitro</i> da atividade anticolinesterásica das amostras em uma concentração de 100 $\mu\text{M}$ (LDT490-495) e 30 $\mu\text{M}$ (LDT501-523) (média $\pm$ EPM de duplicata).	63
<b>Figura 18:</b>	Relação estrutural entre a memoquina ( <b>12</b> ), donepezil ( <b>3</b> ) e os derivados benzilamínicos.	81
<b>Figura 19:</b>	Derivados LDT161 ( <b>37</b> ) e LDT438 ( <b>38</b> ).	82

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Composição – LCC técnico e LCC natural.	29
<b>Tabela 2:</b>	Percentual de inibição enzimática e os valores de IC <sub>50</sub> para os derivados alvo em 100 μM.	64
<b>Tabela 3:</b>	Percentual de inibição enzimática e os valores de IC <sub>50</sub> para os derivados alvo em 30 μM.	64
<b>Tabela 4:</b>	Principais sinais em RMN e no infravermelho para LDT490 ( <b>41</b> ) e LDT490Ms ( <b>42</b> ).	67
<b>Tabela 5:</b>	Características dos derivados LDT491 ( <b>43</b> ), LDT492 ( <b>44</b> ), LDT493 ( <b>45</b> ), LDT495 ( <b>46</b> ), LDT496 ( <b>47</b> ), LDT501 ( <b>48</b> ), LDT502 ( <b>49</b> ), LDT503 ( <b>50</b> ), LDT504 ( <b>51</b> ), LDT505 ( <b>52</b> ), LDT506 ( <b>53</b> ) e LDT520 ( <b>54</b> ).	68
<b>Tabela 6:</b>	Características dos derivados LDT510 ( <b>55</b> ), LDT513 ( <b>56</b> ), LDT516 ( <b>57</b> ), LDT519 ( <b>58</b> ), LDT522 ( <b>59</b> ) e LDT523 ( <b>62</b> ).	69
<b>Tabela 7:</b>	Características dos derivados LDT514 ( <b>60</b> ) e LDT517 ( <b>61</b> ).	69
<b>Tabela 8:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C (δ, ppm) para o derivado LDT506 ( <b>53</b> ).	71
<b>Tabela 9:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C – (δ, ppm) para os derivados LDT491 ( <b>43</b> ), LDT492 ( <b>44</b> ) e LDT493 ( <b>45</b> ).	72
<b>Tabela 10:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C (δ, ppm) para os derivados LDT495 ( <b>46</b> ), LDT496 ( <b>47</b> ) e LDT501 ( <b>48</b> ).	73
<b>Tabela 11:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C (δ, ppm) para os derivados LDT502 ( <b>49</b> ), LDT503 ( <b>50</b> ), LDT504 ( <b>51</b> ) e LDT505 ( <b>52</b> ).	74
<b>Tabela 12:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C – (δ, ppm) para os derivados LDT510 ( <b>55</b> ), LDT513 ( <b>56</b> ) e LDT516 ( <b>57</b> ).	75
<b>Tabela 13:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C – (δ, ppm) para os derivados LDT514 ( <b>60</b> ) e LDT517 ( <b>61</b> ).	76
<b>Tabela 14:</b>	Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C – (δ, ppm) para os derivados LDT519 ( <b>58</b> ), LDT520 ( <b>54</b> ) LDT522 ( <b>59</b> ) e LDT523 ( <b>62</b> ).	77

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b>	Metodologia sintética geral para obtenção dos derivados-alvo.	38
<b>Esquema 2:</b>	Condições reacionais e metodologia utilizada na obtenção dos derivados.	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- %I – Percentual de inibição
- $\beta$ A – Beta amiloide
- ALH – Aceptor de ligação de hidrogênio
- AChE – Acetilcolinesterase
- AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais
- A $\beta$ PP/APP – Precursor de proteína beta amiloide
- APP $\alpha$ s – Fragmento solúvel produzido pela clivagem da  $\alpha$ -secretase
- APP $\beta$ s – Fragmento solúvel produzido pela clivagem da  $\beta$ -secretase
- APOE – Gene da apolipoproteína E
- ApoE – Apolipoproteína E
- BACE-1 – Enzima 1 de clivagem beta amiloide ( $\beta$ -secretase 1)
- BHE – Barreira hematoencefálica
- BuChE – Butirilcolinesterase
- c.c.d – Cromatografia de camada delgada
- CDK5 – Ciclina dependente de quinase 5
- ChAT – Colina acetiltransferase
- d – Duplete
- dd – Duplo duplete
- DA – Doença de Alzheimer
- DCM – Diclorometano
- DHP – 1,4-diidropiridina
- DLH – Doador de ligação de hidrogênio
- EPM – Erro padrão da média
- EtOH – Etanol
- GSK3 $\beta$  – Glicogênio sintase-quinase 3 $\beta$
- HEA – hidroxilamina
- Hz - Hertz
- iAChE – Inibidor da enzima acetilcolinesterase
- IV – Infravermelho
- IC<sub>50</sub> – Concentração requerida para adquirir 50% do efeito inibitório máximo
- J – Constante de acoplamento
- Ki – Constante de dissociação do agente competidor

LCC – Líquido da castanha do caju  
LTP – Potencial de longo prazo  
m – Multipleteo  
MeCN – Acetonitrila  
MeOH – Metanol  
MTC – Cloridrato de metiltioninium  
NFTs – Emaranhados neurofibrilares  
NMDA – *N*-metil-D-aspartato  
NPPN – Núcleo de pesquisas de produtos naturais  
Phe – Fenilalanina  
PS1 – Presenilina 1  
PS2 – Presenilina 2  
q – Quarteto  
qi – Quinteto  
Rf – Fator de retenção  
RM – Reconhecimento molecular  
RMN – Ressonância magnética nuclear  
RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13  
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio  
s – Simpleto  
sl – Sinal Largo  
SAC – Tríade catalítica  
SAP – Sítio aniônico periférico  
Ser – Serina  
SN<sub>2</sub> – Substituição nucleofílica bimolecular  
SNC – Sistema nervoso central  
t – Tripleteo  
TEA – Trietilamina  
TMS – Tetrametilsilano  
Trp – Triptofano  
Tyr – Tirosina  
UV – Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	16
1.2 HIPÓTESES FISIOPATOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	17
<b>1.2.1 Hipofunção Colinérgica</b>	<b>17</b>
<b>1.2.2 Depósito de Placas <math>\beta</math>-amiloide</b>	<b>19</b>
<b>1.2.3 Hiperfosforilação da Proteína Tau</b>	<b>19</b>
<b>1.2.4 Fatores Genéticos e Ambientais</b>	<b>19</b>
<b>1.2.5 Outros Fatores Etiológicos</b>	<b>20</b>
1.3 TRATAMENTO E ALVOS FARMACOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	21
<b>1.3.1 Inibidores da AChE</b>	<b>21</b>
<b>1.3.2 Ligantes Duais da AChE</b>	<b>22</b>
<b>1.3.3 Inibidores da BACE-1</b>	<b>23</b>
<b>1.3.4 Inibidores da <math>\gamma</math>-secretase</b>	<b>24</b>
<b>1.3.5 Inibidores da Fosforilação da Proteína Tau</b>	<b>25</b>
<b>1.3.6 Agentes Quelantes e Antioxidantes</b>	<b>25</b>
1.4 BIODIVERSIDADE APLICADO À DOENÇA DE ALZHEIMER	26
1.5 O LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC)	27
<b>1.5.1 Aplicação do Cardol (1) no Desenvolvimento de Agentes Terapêuticos</b>	<b>31</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
2.1 OBJETIVO GERAL	33
<b>2.1.1 Objetivos Específicos</b>	<b>33</b>
<b>3 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL</b>	<b>35</b>
<b>4 PLANEJAMENTO SINTÉTICO</b>	<b>38</b>
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>40</b>
5.1 GENERALIDADES , MATERIAIS E MÉTODOS	40
5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	42
<b>5.2.1 Obtenção da Mistura de Cardóis a Partir do LCC <i>In natura</i></b>	<b>42</b>
<b>5.2.2 Obtenção da Mistura de 3,5-dimetoxicardóis</b>	<b>42</b>
<b>5.2.3 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxfenil)octan-1-ol (LDT490, 41)</b>	<b>43</b>
<b>5.2.4 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxfenil)octil Metanosulfonato</b>	<b>44</b>

(LDT490Ms, 42)	
<b>5.2.5 Procedimento Geral Para Obtenção dos Derivados-alvo sob Radiação Micro-ondas</b>	<b>46</b>
<b>5.2.6 Procedimento Geral Para Obtenção dos Derivados-alvo sob Aquecimento Convencional</b>	<b>54</b>
<b>5.2.7 Obtenção dos Derivados Acetilados LDT514 (60) e LDT517 (61)</b>	<b>58</b>
<b>5.2.8 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxfenil)-N-etil-N-(2-metóxi-benzil) octan-1-amina (LDT523,62)</b>	<b>60</b>
5.3 METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DO PERFIL ANTICOLINESTERÁSICO	62
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>66</b>
6.1 METODOLOGIA SINTÉTICA	66
<b>6.1.1 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Metóxfenil)octan-1-ol (LDT490, 41)</b>	<b>66</b>
<b>6.1.2 Obtenção do Intermediário 8-(3,5-Dimetóxfenil)octil Metanosulfonato (LDT490Ms, 42)</b>	<b>67</b>
<b>6.1.3 Metodologia Geral de Obtenção dos Derivados-alvo</b>	<b>68</b>
<b>6.1.4 Caracterização Espectroscópica dos Derivados-alvo</b>	<b>70</b>
6.1.4.1 Derivado pirrolidínico	70
6.1.4.2 Derivados bioisostéricos cíclicos	71
6.1.4.3 Derivados piperazínicos e arilpiperazínicos	72
6.1.4.4 Derivados piperidínicos substituídos	75
6.1.4.5 Derivados benzilamínicos	76
6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA	78
<b>6.2.1 Relação Estrutura Química-atividade Anticolinesterásica</b>	<b>78</b>
6.2.1.1 Derivados pirrolidínicos	78
6.2.1.2 Bioisostéricos cíclicos	79
6.2.1.3 Derivados piperazínicos e arilpiperazínicos	80
6.2.1.4 Derivados piperidínicos substituídos	81
6.2.1.5 Derivados benzilamínicos	81
<b>7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	<b>85</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b>	<b>88</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>103</b>





## 1 INTRODUÇÃO

---

O sistema nervoso é o pilar para o funcionamento normal do organismo humano, onde alterações advindas de fatores fisiológicos ou ambientais são suficientes para o desenvolvimento de patologias que o envolvem (MACIOTTA, MEREGALLI & TORRENTE, 2013; MUFSON, COUNTS & PEREZ, 2010). Adicionalmente, o processo de envelhecimento é considerado também um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (FINDEIS, 2007; WALSH & TELOW, 2012; ROBBINS et al, 2000; WALSH & TELOW, 2012).

A Doença de Alzheimer (DA), ainda que descrita a mais de 100 anos por Alois Alzheimer, não possui sua fisiopatologia claramente definida (LEON, GARCIA & CONTELLES, 2011), mas é consenso o envolvimento de diversos fatores que acometem principalmente a área cortical do cérebro, tendo a demência como uma manifestação clínica clássica, bem como sintomas como perda de memória e da cognição, alteração do comportamento, dentre outros (FINDEIS, 2007; ROCHA & PIVATO, 2010).

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa ao desenvolvimento de novos candidatos a inibidores AChE, o presente estudo descreve a síntese, caracterização de intermediários e produtos finais, e a avaliação farmacológica de novos derivados planejados racionalmente a partir do cardol (1) frente à enzima acetilcolinesterase visando o estabelecimento de relações estrutura-atividade de anticolinesterásicos.

### 1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O aumento da projeção dos casos de DA é observado, tendo como principal fator de risco a idade. O envelhecimento da população, aliado à melhoria das condições de vida e saúde, tem possibilitado o diagnóstico de doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. Estima-se que atualmente existam entre 24 e 35 milhões de pessoas portadoras de DA em

todo o mundo, onde a expectativa para 2050 projeta um número três a quatro vezes maior de casos (HUGHES & GUTHRIE, 2014; IMTIAZ et al, 2014; REITZ & MAYEUX, 2014). Segundo dados do Censo de 2010 (BRASIL, 2010), o Brasil apresenta cerca de 20,5 milhões de idosos com cerca de 1,5 milhões de pessoas com DA (NGANDU, MANGIALASCHE & KIVIPELTO, 2014), onde perspectivas alertam para um aumento significativo nos próximos 10 anos.

## 1.2 HIPÓTESES FISIOPATOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA ainda não possui causa etiológica bem estabelecida (LEON, GARCIA & CONTELLES, 2011; IMAHORI, 2010), porém diversos estudos publicados relatam a existencia de ‘redes’ interconectadas que levam a um único resultado: a DA. Sendo assim, não apenas um único fator está envolvido no desenvolvimento da doença, mas sim um conjunto de fatores que geram os sintomas observados nesta enfermidade (CHESSER, PRITCHARD & JOHNSON, 2013; IQBAL & GRUNDKE-IQBAL, 2008; LESNE, 2013).

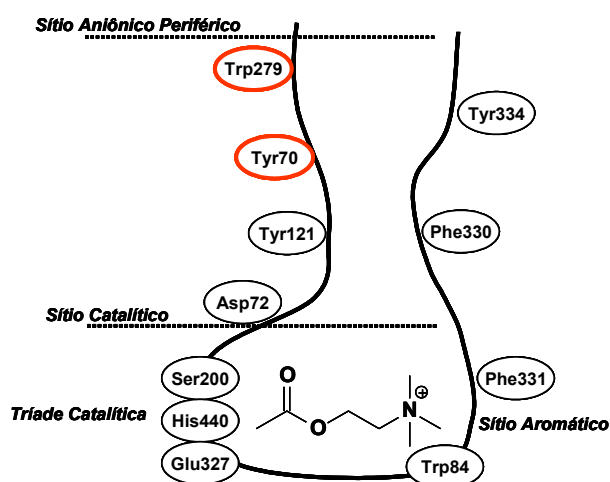
### 1.2.1 Hipofunção Colinérgica

Os primeiros fármacos planejados para o tratamento da DA estavam baseados na hipótese de que a hipofunção colinérgica era capaz de gerar os resultados fisiopatológicos desta enfermidade (CONTESTABILE, 2011; MUFSON, COUNTS & PEREZ, 2010). Esta hipótese relaciona a baixa produção de acetilcolina à diminuição da atividade da enzima colina acetiltransferase (ChAT), diminuição da sensibilidade dos receptores à ação do neurotransmissor, ou até mesmo a hiperatividade da enzima responsável pela degradação do neurotransmissor, a enzima acetilcolinesterase (AChE) (CRAIG, HONG & MCDONALD, 2011; PÁKÁSKI & KÁLMÁN, 2008; POMARA et al, 1986; VAN BEEK & CLAASSEN, 2011).

A AChE é caracterizada por possuir uma garganta (*gorge*) que estende-se e é separado em dois sítios de ligação da proteína: o sítio aniônico periférico e a tríade

catalítica (Figura 1). A tríade catalítica está localizada 'ao fundo' da garganta da AChE, e é composta por três aminoácidos. Esta mesma região é caracterizada pela presença de um subsítio aniônico (sítio aromático), capaz de conferir complementariedade para a interação de ligantes. Adicionalmente, a enzima possui diversos aminoácidos hidrofóbicos em ao longo de sua garganta (PUNDIR & CHAUHAN, 2012; SINGH et al, 2013; TONG et al, 2013).

**Figura 1:** Representação da acetilcolinesterase



Fonte: Próprio autor.

Considerando o sítio aniônico periférico (SAP), este está localizado na entrada da garganta da acetilcolinesterase. O SAP é a região de primeiro contato com o ligante, onde subsequentemente o ligante é conduzido até os outros sítios importantes da enzima. Também vale ressaltar que o peptídeo  $\beta$ -amiloide é capaz de interagir com o SAP, cuja interação faz com que ocorra o aumento da velocidade de deposição de placas amiloide, compostos por complexo de agregados e fibras, potencialmente mais tóxico que o peptídeo  $\beta$ -amiloide somente. Quando um ligante com atividade inibitória, como iAChEs, interagem com essa porção da enzima, consegue-se diminuir a interação entre o peptídeo  $\beta$ -amiloide, diminuindo a velocidade de deposição (PUNDIR & CHAUHAN, 2012; SINGH et al, 2013; TONG et al, 2013).

### 1.2.2 Depósito de Placas $\beta$ -amiloide

O termo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) refere-se a um peptídeo que é obtido do processamento endoproteolítico pós-traducional do precursor de proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ PP ou APP) (ARCE et al, 2014; FINDEIS, 2007; LEON, GARCIA & CONTELLES, 2011), que ocorre em duas vias distintas: a primeira envolve a ação de uma  $\alpha$ -secretase, originando o peptídeo  $\beta$ A de 40 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>40</sub>). Na segunda via, a enzima-1 de clivagem  $\beta$ -amiloide (BACE-1), também conhecida como  $\beta$ -secretase, cliva o APP formando peptídeo  $\beta$ A de 42 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>42</sub>), que é considerado tóxico (COUGHLAN & BREEN, 2000; SORRENTINO et al, 2014; WALSH & TELOW, 2012). Didaticamente diferencia-se estas vias como não-amiloidogênica e amiloidogênica, respectivamente.

### 1.2.3 Hiperfosforilação da Proteína Tau

Na DA, a proteína tau apresenta-se hiperfosforilada decorrente da fosforilação descontrolada das quinases responsáveis por esta sinalização, como CDK5 (ciclina dependente de quinase 5) e GSK3 $\beta$  (glicogênio sintetase-quinase 3 $\beta$ ) (KANDIMALLA et al, 2013; TELL & HILGEROTH, 2013). Quando hiperfosforilada, uma forma aberrante da proteína acumula-se no cérebro ocasionando emaranhados neurofibrilares intracelulares, o que também envolve a formação de placas senis extracelulares (DRIVER, ZHOU & LU, 2014; HERNANDEZ et al, 2010; TOLOSA et al, 2014; YE et al, 2013).

### 1.2.4 Fatores Genéticos e Ambientais

O gene que codifica a proteína APP, esta que precede a formação do peptídeo  $\beta$ -amiloide, que é produzido pelos neurônios e subsequentemente clivado por três distintas secretases (como anteriormente citado), possui diversas mutações

já caracterizadas que levam ao aumento da produção de  $\beta A_{42}$  (FINDEIS, 2007; SOLDANO & HASSAN, 2014).

O gene relacionado à apolipoproteína E (APOE) é um dos genes que apresenta a mais conhecida mutação associada a DA. A ApoE é produzida no sistema nervoso central pelos astrócitos e em menor quantidade pela microglia (BERTRAM & TANZI, 2012; NAJ, CARNEY & HAHN, 2013). Existem três isoformas desta proteína: ApoE2, ApoE3 e ApoE4, sendo a ApoE4 (alelo Apo $\epsilon$ 4) relacionada ao desenvolvimento da DA (VILATELA, LÓPEZ & GÓMEZ, 2012).

Além de alterações genéticas, outros fatores correlacionam com o progresso da DA, por exemplo o desequilíbrio de íons metálicos, como alumínio, ferro, zinco e cobre, relacionados com a formação de emaranhados neurofibrilares, indução da agregação  $\beta A$  e aceleração do processo de agregação assim também como na aceleração do estresse oxidativo (AYTON, LEI & BUSH, 2013; MANDEL et al, 2007; PITHADIA & LIM, 2012; TIIMAN, PALUMAA & TOUGO, 2013; VILES, 2012; ZATTA et al, 2009).

### **1.2.5 Outros Fatores Etiológicos**

Estudos atuais revelam que a DA pode também vir a ser considerada uma desordem metabólica associada a anormalidades na via de sinalização de insulina no cérebro (HOOPER, KILLICK e LOVESTONE, 2008; MONTE, 2012). Mais especificamente, alterações destas vias podem acarretar na atividade anormal de quinases envolvidas na fosforilação da proteína tau, no depósito de placas  $\beta$ -amiloide, produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que conseqüentemente geram respostas de estresse oxidativo bem como na ativação de cascatas pro-inflamatórias (DUARTE, MOREIRA e OLIVEIRA, 2012).

A instalação de estresse oxidativo está relacionada a danos no cérebro podendo ocasionar inflamação nos neurônios e conseqüente morte neuronal, sendo uma das características das doenças neurodegenerativas como a DA (BONDA et al, 2010; GREENOUGH, CAMAKARIS & BUSH, 2013; MOREIRA et al, 2007; QUINTANILLA, ORELLANA & BERNHARDI, 2012; SWOMLEY et al, 2013; WANG et al, 2013).

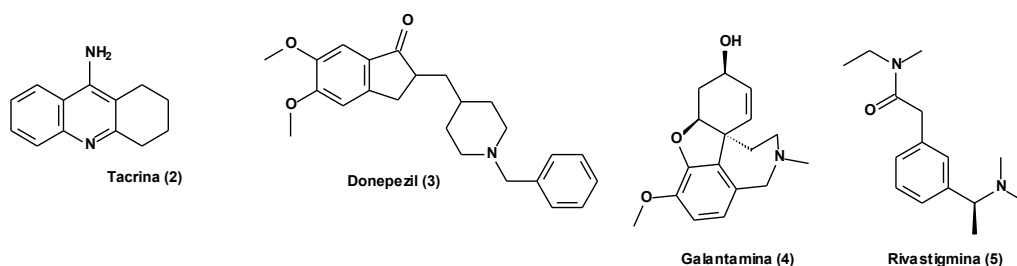
### 1.3 TRATAMENTO E ALVOS FARMACOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Os primeiros achados desencadeadores da DA foram associados à disfunção colinérgica, o que convergiu esforços na obtenção de fármacos que atuassem no sentido de restaurar os níveis de acetilcolina pela inibição da AChE. Entretanto, desde a última década, é possível identificar o desenvolvimento de novos compostos direcionados a diversos alvos terapêuticos (NYGAARD, 2013). Desta forma, o paradigma do tratamento direcionado a um único alvo, em face de novas descobertas sobre a doença, foi reconcebido para um padrão de tratamento multidirecionado ou multialvo (ANAND, GILL & MAHDI, 2014).

#### 1.3.1 Inibidores da AChE (iAChE)

Os iAChE são capazes de inibir a enzima responsável pela degradação de AChE e diminuir os sintomas cognitivos da DA. Estes foram os primeiros fármacos desenvolvidos a partir de estudos fisiopatológicos, os quais apresentavam a diminuição dos níveis de acetilcolina como principal causa etiológica da DA. Desta forma tacrina (2), donepezil (3), galantamina (4) e rivastigmina (5) constituem exemplos de iAChE disponibilizados no mercado farmacêutico desde o início da década de 90 (Figura 2). (LEON, GARCIA & CONTELLES, 2011; GROSSBERG, 2003; LOPES, 2011).

**Figura 2:** Inibidores da AChE.



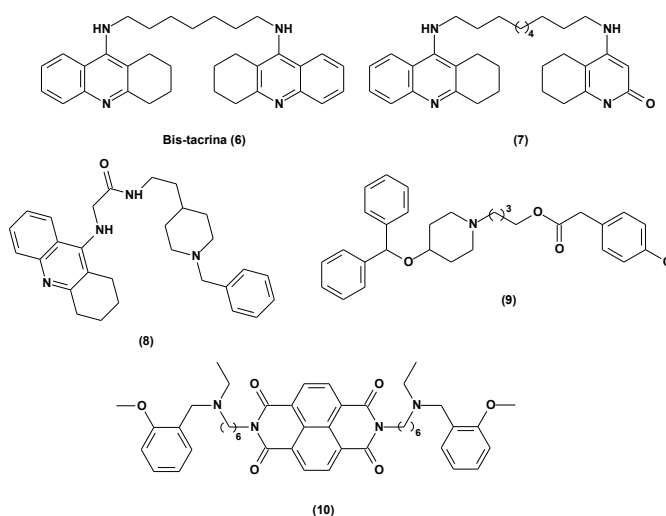
**Fonte:** Próprio autor.

### 1.3.2 Ligantes Duais da AChE

Estes ligantes possuem como principal mecanismo de ação a inibição simultânea de dois sítios da AChE: o sítio aniônico periférico (SAP) e a tríade catalítica (SAC). O donepezil (**3**) demonstrou-se capaz de interagir de forma dual, tendo como resposta a diminuição de agregação  $\beta$ A induzida pela AChE (21%). Desta forma, o donepezil (**3**) e outros ligantes disponíveis, serviram como modelos moleculares para modificações com objetivo a obtenção de novos ligantes duais (LEON, GARCIA & CONTELLES, 2011).

Um dos primeiros a serem desenvolvidos, o homodímero bis(7)-tacrina (**6**), foi capaz de inibir ambas AChE e BuChE, a agregação  $\beta$ A induzida pela AChE, com adicional perfil antagonista de receptores NMDA. Ligantes contendo a subunidade tetraidroacridina capazes inibir tanto a AChE quanto a BuChE como **7** (AChE  $IC_{50}$  = 8,8 nM; BuChE  $IC_{50}$  = 81,5 nM) e **8** (AChE  $IC_{50}$  = 6,0 nM; BuChE  $IC_{50}$  = 76 nM) foram desenvolvidos respectivamente por CARLIER (1999), SHAO (2004) (Figura 3). Outros contendo subunidades farmacofóricas diferentes do padrão acridínico foram desenvolvidos, como **9** (AChE  $IC_{50}$  = 0,32  $\mu$ M; BuChE  $IC_{50}$  = 38,4  $\mu$ M;  $A\beta_{self\ agg.}$   $IC_{50}$  = 28,2  $\mu$ M;  $A\beta_{AChE\ agg.}$   $IC_{50}$  = 1  $\mu$ M) (KWON et al, 2007) e **10** (AChE  $IC_{50}$  = 0,37 nM; BuChE  $IC_{50}$  = 1,91  $\mu$ M;  $A\beta_{self\ agg.}$   $IC_{50}$  = 9,69  $\mu$ M;  $A\beta_{AChE\ agg.}$   $IC_{50}$  = 8,13  $\mu$ M) (TUMIATTI et al, 2008) e apresentaram uma crescente evolução no planejamento de novos inibidores multialvo (Figura 3).

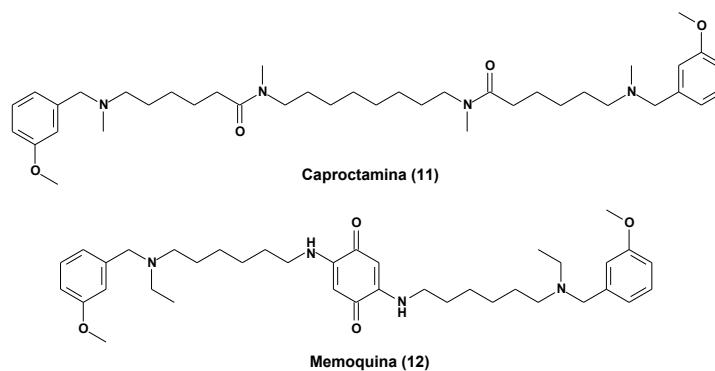
Figura 3: Inibidores duais da AChE.



Fonte: Próprio autor.

Em 1998, pesquisadores da Universidade de Bologna desenvolveram a caproctamina (**11**), na época considerada como um promissor agente anticolinesterásico devido seu perfil farmacológico frente à inibição da AChE e modulação do receptor muscarínico M2 (BOLOGNESI, CAVALLI & MELCHIORRE, 2009). O mesmo grupo, baseado na estrutura da caproctamina (**11**), planejou a memoquina (**12**), que apresentou atividade tanto *in vitro* quanto *in vivo* na inibição da AChE (AChE IC<sub>50</sub> = 1,55 nM; BuChE IC<sub>50</sub> = 144 nM), bem como agregação βA (Inibição da agregação induzida por AChE de 87% e auto-induzida de 66%) e BACE-1 (inibição > 80%), sendo considerado como ligante multialvo (BOLOGNESI et al, 2011).

**Figura 4:** Caproctamina (**11**) e memoquina (**12**): inibidores AChE.



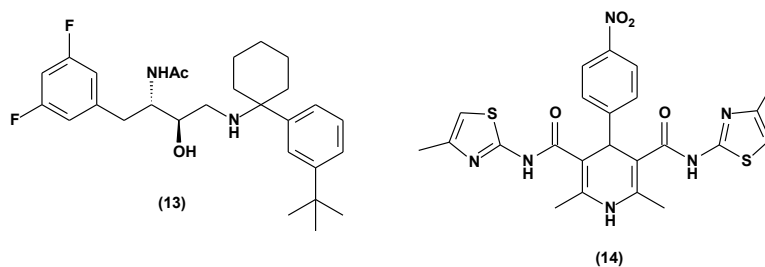
Fonte: Próprio autor.

### 1.3.3 Inibidores da BACE-1

O desenvolvimento de novos compostos direcionados à inibição de BACE-1 é considerado atualmente um desafio. Estes fatores confrontam a farmacocinética, consequentemente afetando suas eficácias. A maioria dos ligantes desta classe utilizam arcabouço molecular contendo a subunidade hidroxietilamina (HEA) tal como **13** (RAYMOND et al, 2013) e derivados ciclohexilamínicos como **14** (RAZZAGHI-ASL et al, 2013), responsáveis pela interação com a secretase (BACK et al, 2008; LIU et al, 2014; TAYEB et al, 2012; TROUNG et al, 2010).



**Figura 5:** Inibidores da BACE-1.

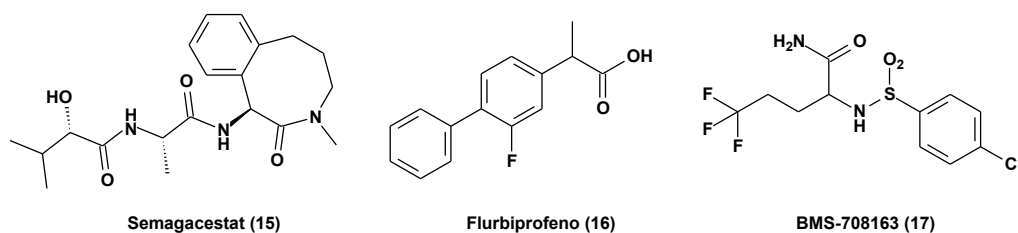


Fonte: Próprio autor.

### 1.3.4 Inibidores da $\gamma$ -secretase

Inibidores da enzima  $\gamma$ -secretase são atrativos pois a resposta de sua inibição gera a diminuição da produção de  $\beta A_{42}$ , conhecido por sua neurotoxicidade. Entretanto, inibidores não seletivos podem ocasionar patologias gastrointestinais, onde espera-se que a ação seletiva não desencadeie este efeito adverso (TAYEB et al, 2012). Neste sentido, o desenvolvimento de inibidor seletivo de  $\gamma$ -secretase visando a inibição da clivagem de APP torna-se o melhor perfil de ligante para esta classe de agentes. O protótipo semagacestat (**15**) é um inibidor de  $\gamma$ -secretase não seletivo (HALL & PATEL, 2012), que apresenta boa tolerância gastrointestinal. Contudo, semagacestat (**15**) não passou dos estudos clínicos de fase III. Também sabe-se que alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são capazes de inibir a  $\gamma$ -secretase, como o flurbiprofeno (**16**) por exemplo (KUROSUMI et al, 2010). O protótipo BMS-708163 (**17**) (GOLDE et al, 2012) vem se mostrando como o composto mais seletivo da classe e sem efeitos adversos significantes.

**Figura 6:** Inibidores da  $\gamma$ -secretase.

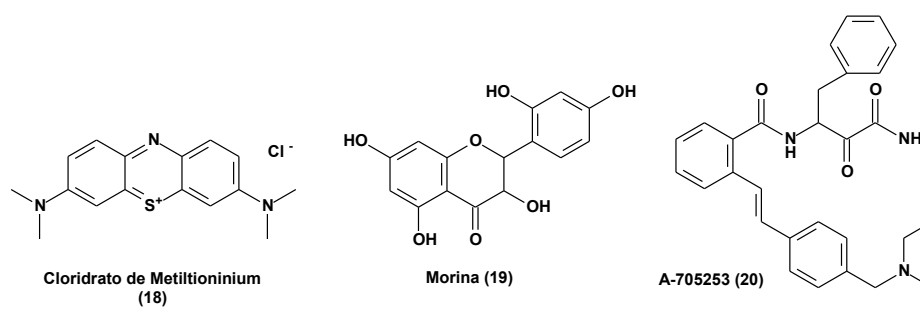


Fonte: Próprio autor.

### 1.3.5 Inibidores da Fosforilação da Proteína Tau

Anormalidades nas vias que envolvem a fosforilação da proteína tau são capazes de aumentar de maneira descontrolada este processo, como observado na DA. Desta forma, novos ligantes são desenvolvidos com a finalidade de atuarem nesta via regulando este processo. O cloridrato de metiltionínio (**18**, MTC) é capaz de interferir na agregação de proteína tau, onde estudos clínicos com este protótipo demonstraram sua capacidade em diminuir a progressão da doença. Foi observado que o lítio e a morina (**19**) são capazes de inibir a fosforilação de tau por via GSK3 $\beta$  (GONG et al, 2011; TAYEB et al, 2012). O derivado A-705253 (**20**) é capaz de inibir a calpaína (LUBISCH et al, 2003; NIKKEL et al, 2012), que por conseguinte diminui a fosforilação de tau por via CDK5.

**Figura 7:** Inibidores da fosforilação da proteína tau.



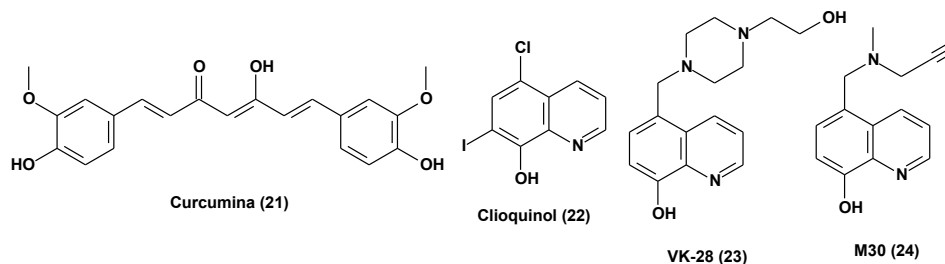
**Fonte:** Próprio autor.

### 1.3.6 Agentes Quelantes e Antioxidantes

Os polifenóis são capazes de inibir a formação de fibras e agregados do peptídeo  $\beta$ A por meio do sequestro de radicais livres. A curcumina (**21**), além de inibir a agregação  $\beta$ A atua como potente antioxidante (ONO et al, 2006; OSET-GASQUE et al, 2012). Em adição, as vitaminas antioxidantes C, E e A podem ser usadas no auxílio da prevenção e tratamento da DA (MECOCCI & PALIDORI, 2012). Outra característica destes compostos é que podem atuar como agentes quelantes. Neste sentido clioquinol (**22**) previne a aceleração da formação de agregados do

peptídeo  $\beta$ A causados pelo cobre e zinco (FRANZ, 2013). Entretanto, **22** apresenta neurotoxicidade, e como forma de otimizar seu perfil, foram desenvolvidos análogos sem a presença de halogênio, como o VK-28 (**23**) e M30 (**24**) (GAETA et al, 2011).

**Figura 8:** Agentes quelantes e antioxidantes.



**Fonte:** Próprio autor.

#### 1.4 A BIODIVERSIDADE APLICADA À DOENÇA DE ALZHEIMER

Compostos obtidos da biodiversidade são relatados na literatura como capazes de atuar nas vias relacionadas com o desenvolvimento da DA. Entre estes encontramos (–)-epigallocatequina-3-galato, isolado de *Camellia sinensis* capaz de diminuir a clivagem de APP. Por sua vez, furanocumarinas de *Angelica dahurica*, ainda que com baixa atividade, inibem BACE-1 (CHALÍKOVÁ et al, 2014), enquanto ácido rosmarínico (**25**) e o luteolina (**26**), isolados de *Perilla frutescens*, inibem BACE-1 com IC<sub>50</sub> de 21  $\mu$ M e 0,5  $\mu$ M respectivamente (WILLIAMS, SORRIBAS & HOWES, 2011).

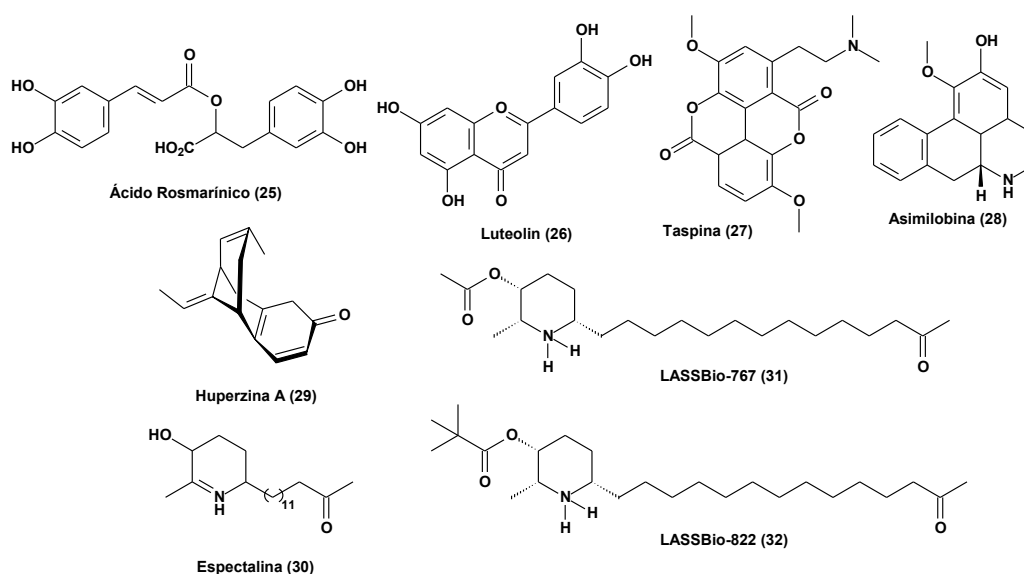
Outros compostos fenólicos isolados de *Paeonia suffruticosa* atuam inibindo a AChE e a agregação do peptídeo  $\beta$ A com melhora do déficit de memória. Taspina (**27**) e assimilobina (**28**), isoladas de *Magnolia soulangiana*, inibem AChE em maior grau que a galantamina (**4**) (PARK, 2010; PRVULOVIC, HAMPEL & PANTEL, 2011) isolada de *Gallantus nivalis*. **4** é ainda capaz de modular receptores nicotínicos, e quando comparada a outros iAChE disponíveis, apresenta menos toxicidade. Alcalóides de *Tabernaemontana australis* também são considerados como fortes iAChEs (CHALÍKOVÁ et al, 2014; MUKHERJEE et al, 2011;).

A erva *Huperzia serrata* é largamente empregada na medicina chinesa, sendo o principal componente huperzina A (**29**), apresenta maior biodisponibilidade e

potência que a tacrina (**2**) e donepezil (**3**). Devido às suas características farmacológicas, seu padrão molecular tem sido utilizado para o desenvolvimento de novos iAChEs, como os compostos desenvolvidos por Yan *et al* (2009), que apresentaram  $IC_{50}$  que entre 16  $\mu$ M a 22  $\mu$ M. A curcumina (**21**), isolada da *Curcuma longa* é amplamente utilizada no continente asiático, possui característica neuroprotetora contra o peptídeo tóxico  $\beta$ A e também é considerada como um antioxidante (MANCUSO et al, 2012; SILVA et al, 2014; YAN et al, 2009).

A espectalina (**30**), um alcalóide piperidínico extraído das flores de *Senna spectabilis*, possui uma excepcional característica mimetizando o neurotransmissor acetilcolina com estereoquímica peculiar. Esta particularidade permitiu modificações moleculares na obtenção dos ligantes LASSBio-767 (**31**) e LASSBio-822 (**32**) desenvolvidos por VIEGAS e colaboradores (CASTRO et al, 2008; FANG et al, 2014; VIEGAS et al, 2005).

**Figura 9:** Agentes naturais e planejados a partir de compostos naturais.



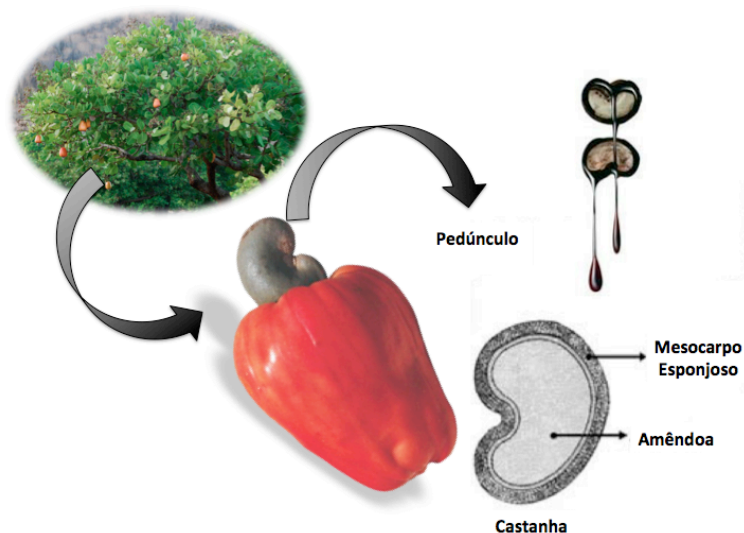
**Fonte:** Próprio autor.

## 1.5 O LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DE CAJU (LCC)

O cajueiro (*Anacardium occidentale*), membro da família Anacardiaceae, é originada do Brasil e presente na Índia e no continente Africano. O cajueiro produz o fruto mais conhecido como castanha de caju. Esta é protegida por uma casca

repleta de um óleo de coloração quase negra, denominado de líquido da casca da castanha de caju (LCC) (MAZZETTO, LOMONACO & MELE, 2009; OLIVEIRA et al, 2011).

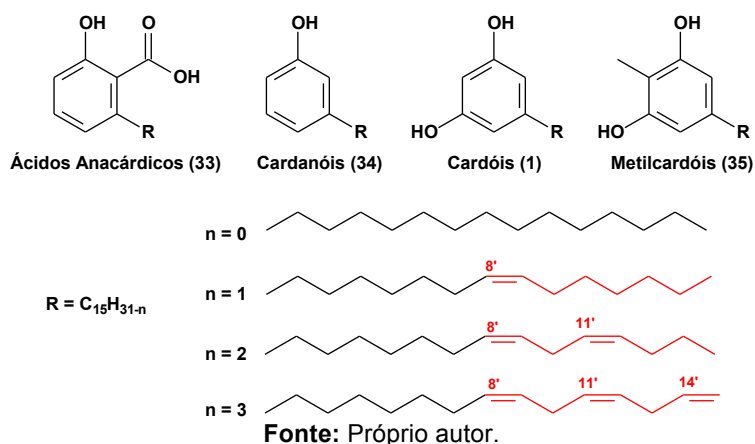
**Figura 10:** Representação do caju/LCC.



**Fonte:** Baseado em MAZZETTO, LOMONACO & MELE (2009)

De acordo com MAZZETTO, LOMONACO & MELE (2009), “o LCC representa 25% do peso total da castanha e é considerado um subproduto de agronegócio do caju, de baixíssimo valor agregado”. O LCC é constituído principalmente de lipídeos fenólicos não-isoprenoides, utilizado para aplicação industrial e farmacológica, de acordo com seus perfis anti-inflamatório, anticancerígeno e também como agente anticolinesterásico (STASIUK, BARTOSIEWICZ & KOZUBEC, 2008). Seus principais constituintes são caracterizados por apresentarem um anel aromático contendo pelo menos um grupo fenólico e uma cadeia lateral com quinze carbonos, a qual pode ser saturada ou conter no máximo três insaturações conjugadas a partir do carbono 8. Misturas de ácidos anacárdicos (**33**), cardanóis (**34**), cardóis (**1**) e metilcardóis (**35**), são os principais constituintes do LCC (PATEL, BANDYOPADHYAY & GANESH, 2006).

**Figura 11:** Principais componentes do LCC



A quantidade de componentes do LCC é determinada pelo método de extração que fornecem basicamente dois extratos brutos: o LCC natural e o LCC técnico. O LCC técnico é obtido em altas temperaturas (maiores do que 200 °C), onde ocorre a descarboxilação da mistura de ácidos anacárdicos (33), levando à formação da mistura de cardanóis (34). Sendo que o LCC natural é obtido por meio de extração à frio, por solvente ou por processo térmico-mecânico. As concentrações de cardol (1) são semelhantes entre o LCC natural e o LCC técnico. Entretanto, 1 pode estar em menor quantidade no LCC técnico, devido ao processo em altas temperaturas, podendo ocasionar degradação por oxidação (MAZZETTO, LOMONACO & MELE, 2009; YULIANA, TRAN-THI & JU, 2012).

**Tabela 1:** Composição – LCC técnico e LCC natural.

Componentes Fenólicos	LCC Natural (%)	LCC Técnico (%)
Ácido Anacárdico (33)	71,7 – 82,0	1,0 – 1,7
Cardanol (34)	1,6 – 9,2	67,8 – 94,6
Cardol (1)	13,8 – 20,1	3,8 – 18,8
2-Metilcardol (35)	1,6 – 3,9	1,2 – 4,1
Componentes Minoritários	2,2	3,0 – 3,9
Material Polimérico	–	0,3 – 21,6

Fonte: MAZZETTO, LOMONACO & MELE (2009)

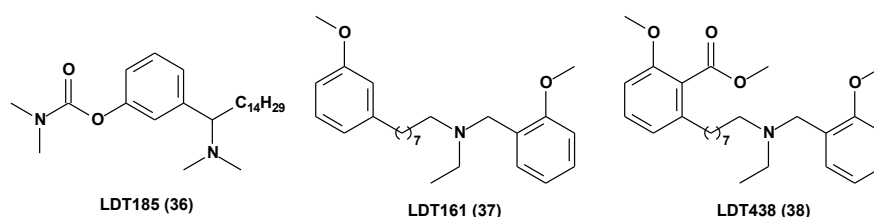
Os compostos derivados do LCC têm se mostrado promissores no desenvolvimento de produtos biotecnológicos aplicados à indústria e também à saúde (MAZZETTO, LOMONACO & MELE, 2009). Neste sentido, OLIVEIRA et al (2011) relataram o efeito antioxidante destes compostos, assim também como a atividade anticolinesterásica e larvicida contra *Aedes aegypti*.

Os compostos fenólicos presentes no líquido da casca da castanha de caju, extraídos de *Anacardium occidentale*, são conhecidos por seus efeitos anticancerígenos e anti-inflamatórios (OLIVEIRA et al, 2011). Estudo realizado por STASIUK, BARTOSIEWICZ & KOZUBEC (2008) avaliou o perfil anticolinesterásico destes compostos, demonstrando uma atividade inibitória moderada, com IC<sub>50</sub> de 15 e 22 μM para o cardol (**1**) e ácido anacárdico (**33**) respectivamente, enquanto que cardanol (**34**) e metilcardol (**35**) não demonstraram atividade.

Estudos prévios em nosso laboratório, utilizando cardanol saturado para a obtenção de análogos da rivastigmina (**5**) com a manutenção de cadeia alquílica que mimetizasse a a cadeia de LASSBio-767 (**31**), originou o derivado LDT185 (**36**), como mistura racêmica, com IC<sub>50</sub> 50,0 μM (PAULA et al, 2007; PAULA et al, 2009).

Novos estudos utilizando os arcabouços estruturais do cardanol (**34**) e ácido anacárdico (**33**) como produto de partida para síntese de inibidores da AChE, contendo como subunidade farmacofórica o grupo 2-metóxibenzilamina presente na memoquina (**12**), identificaram LDT161 (**37**) (LEMES, 2013) e LDT438 (**38**) (FERNANDES, 2014) com perfil de inibição com IC<sub>50</sub> 6,6 μM e 4,4 μM, respectivamente. Sendo estes compostos planejados com o objetivo de mimetizar as interações observadas na memoquina (**12**). Estas que por sua vez foram averiguadas por BOLOGNESI et al (2009), onde dados sugerem que a memoquina (**12**) interaja de forma dual, ou seja, com o SAP e também com a tríade catalítica. O que retoma a ideia do desenvolvimento de ligantes duais baseados nestes derivados do LCC, como os compostos obtidos supracitados.

**Figura 12:** Derivados LDT185 (**36**), LDT161 (**37**), e LDT438 (**38**).

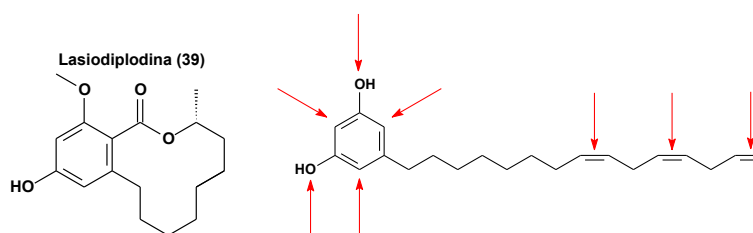


Fonte: Próprio autor.

### 1.5.1 Aplicação do Cardol (1) no Desenvolvimento de Agentes Terapêuticos

O cardol (1) é um dos componentes do LCC que possui de atividades farmacológicas como anticancerígeno, antimicrobiano, antioxidante e atividade sobre a lipoxigenase (STASIUK, BARTOSIEWICZ & KOZUBEC, 2008). Estudos sobre sua atividade antioxidante demonstrou que 1 apresentou  $IC_{50} > 4$  mM em relação à inibição da formação de espécies reativas de oxigênio. Em outros estudos sobre atividade anticolinesterásica de componentes do LCC, 1 demonstrou  $IC_{50}$  15,5  $\mu$ M frente à AChE, levando à discussão de modificações em sua estrutura com objetivo de melhorar do seu perfil iAChE (KOZUBEK et al, 2001; KUBO et al, 1993; TREVISAN et al, 2006). Uma de suas utilizações como produto de partida na síntese de compostos com interesse biológico deu-se na síntese da lasiodiplodina (39), um macrolídeo tipo orcelíneo de 12 membros que possui atividade reguladora do crescimento de plantas e antileucêmica (SANTOS & MAGALHAES, 1999).

**Figura 13:** Lasiodiplodina (39) e Cardol (1) – possíveis alvos para modificações moleculares.



**Fonte:** Próprio autor.

O cardol (1) é encontrado como mistura de cardóis em ambos LCC, sendo que de acordo com TOCCO *et al* (2009), os cardóis, quimicamente, são 5-*n*-pentadecilresorcinóis onde a cadeia lateral pode apresentar três diferentes insaturações: uma insaturação no carbono 8; com duas insaturações nos carbonos 8 e 11; e três insaturações sendo estas nos carbonos 8, 11 e 14. Desta forma, a mistura de cardóis possui diversos sítios de modificações moleculares para o desenvolvimento de novos derivados (MAZZETTO, LOMONACO & MELE, 2009).





## **2 OBJETIVOS**

---

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo o uso do cardol (**1**) na obtenção racional novos inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), para o tratamento da doença de Alzheimer.

#### **2.1.1 Objetivos Específicos**

Compreendem os objetivos específicos:

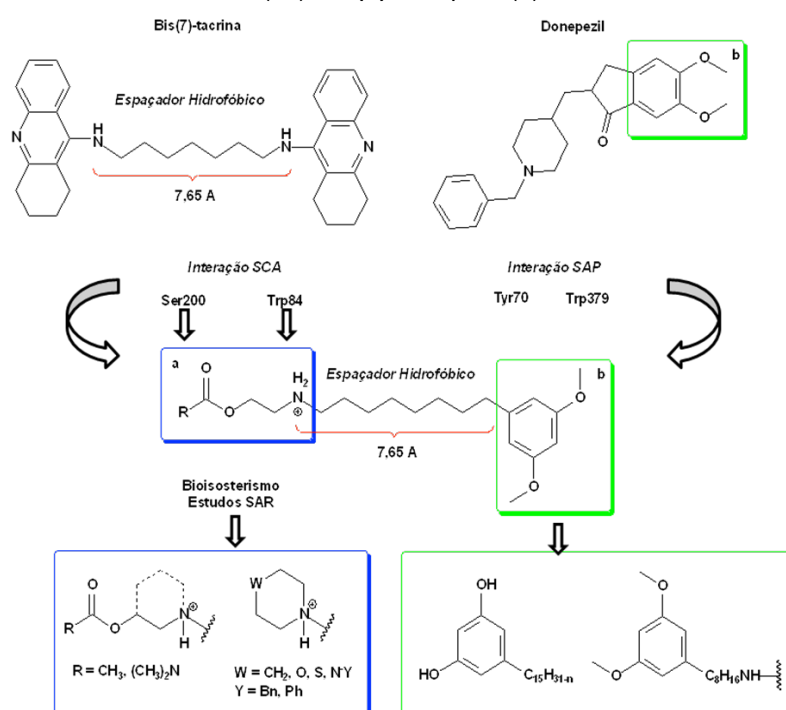
- A síntese e a caracterização dos intermediários e produtos finais;
- A avaliação do perfil farmacológico dos compostos-alvo quanto à atividade anticolinesterásica em modelos experimentais *in vitro*; e
- Estabelecimento de relação estrutura química-atividade farmacológica dos compostos obtidos.



### 3 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Os derivados-alvo foram planejados visando as interações encontradas no espaçador hidrofóbico do homodímero Bis(7)-tacrina (**6**) e a subunidade auxofórica do donepezil (**3**), conectadas por espaçador com oito metilenos (7,6 Å) (Figura 14). A subunidade auxofórica dos novos derivados, que compreende o grupo 3,5-dimetóxi-benzeno (**b**), apresenta grupos aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) diretamente ligados a anel aromático, visando mimetizar as interações do grupo 3,4-dimetóxiindanona de **3**. A subunidade farmacofórica planejada para interagir em ambos os subsítios encontrados no sítio ativo da AChE, visando a similaridade estrutural com acetilcolina, foi idealizada explorando estratégias de modificação molecular como bioisosterismo clássico, restrição e liberdade conformacional e adição de outros atributos de reconhecimento molecular, como objetivo avaliar a modulação do perfil desejado e identificar o melhor ligante em cada série. Desta forma, os compostos-alvo compreendem novos padrões moleculares com arcabouço estrutural complementar aos resíduos de aminoácidos da AChE.

**Figura 14:** Planejamento estrutural: Estratégia de hibridação molecular entre o dímero da (a) tacrina (**40**) e o (b) donepezil (**3**).



Fonte: Próprio autor.

A subunidade farmacofórica **(a)** dos novos padrões moleculares apresenta grupos que mimetizam a acetilcolina, como aminas secundárias e terciárias, teoricamente previsto para interagir com os resíduos Ser200 (tríade catalítica) e Trp84 (sítio hidrofóbico aromático) no sítio catalítico. A estratégia bioisostérica de anelação forneceu análogos conformacionalmente restritos permitindo o estudo de sua contribuição no RM (reconhecimento molecular), que inclui grupos como: alquilpiperazina, fenilpiperazina e hidróxipiperidina, este último variando pela presença de grupo éster (acetóxi). Outra variação consiste na adição de grupos aromáticos à amina secundária, os quais são previstos para interagirem com o resíduo Phe331 próximo ao Trp84, mimetizando as interações do donepezil **(3)**.

O espaçador com comprimento de 7,70 Å apresenta oito unidades metilênicas com característica hidrofóbica semelhante a Bis(7)-tacrina **(6)** (7,65 Å) e variação isostérica clássica entre o nitrogênio e o metileno na posição benzílica. Alguns derivados da literatura apresentam a troca do grupo amina por sulfeto, o qual apresenta o mesmo tipo de reconhecimento hidrofóbico que o grupo metileno (PAULA et al, 2009).

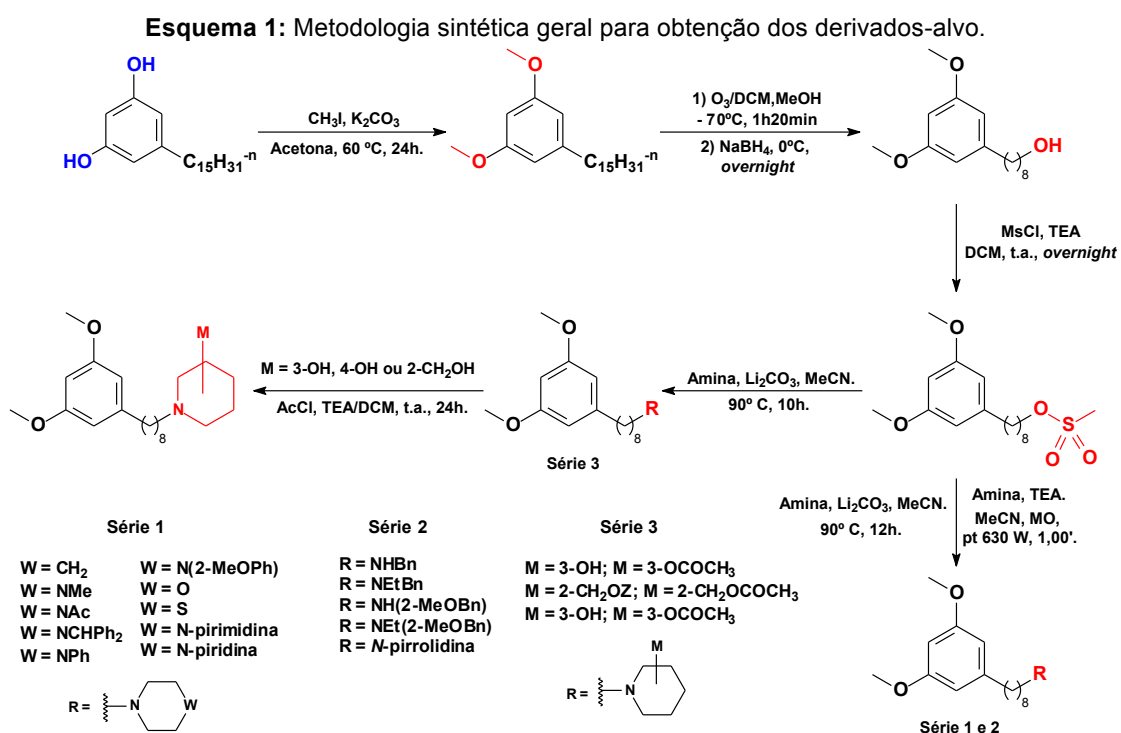
A subunidade **(b)** dos derivados propostos estabelece novos padrões moleculares com a presença do grupo 3,5-dimetoxila no cardol **(1)**, visando a similaridade entre a porção auxofórica do donepezil **(3)**. Nossos pressupostos teóricos indicam que esta subunidade poderá interagir com os resíduos Trp279, Tyr70 e Tyr334 do sítio periférico, semelhante ao donepezil **(3)**. Adicionalmente, presença de aceptores de ligação de hidrogênio possibilitam interações dipolo-dipolo (ligação de hidrogênio) com os mesmos resíduos doadores de ligação de hidrogênio (PAULA et al, 2009; SHENG et al, 2009).



## 4 PLANEJAMENTO SINTÉTICO

O planejamento sintético para a obtenção dos derivados-alvo das séries **1-3** (Esquema 1) compreendeu a exploração de procedimentos clássicos e.g. proteção de grupos funcionais, ozonólise, redução com hidretos metálicos, interconversão de grupos funcionais e reações de alquilação e acilação.

Neste sentido, a mistura de cardóis, previamente obtida a partir do LCC natural, seria convertida ao composto dimetoxilado por meio de reação com  $\text{CH}_3\text{I}$  na presença de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em acetona. Posteriormente a mistura obtida seria submetida à clivagem oxidativa via ozonólise, seguida de tratamento redutivo com  $\text{NaBH}_4$  visando o álcool 8-(3,5-dimetóxfenil)octan-1-ol (LDT490, **41**). O álcool primário seria convertido ao correspondente mesilato (LDT490Ms, **42**) por tratamento com  $\text{MsCl}/\text{TEA}$  em DCM anidro. Por fim, o intermediário-chave (LDT490Ms, **42**), seria submetido à reação de substituição nucleofílica molecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) assistida por aquecimento sob radiação micro-ondas ou em banho de óleo na presença das respectivas aminas, TEA ou  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  em MeCN. Adicionalmente, compostos da série **3** incluiu compostos acetilados por meio de tratamento com cloreto de acetila em DCM anidro.







## 5 PARTE EXPERIMENTAL

---

### 5.1 GENERALIDADES , MATERIAIS E MÉTODOS

Os solventes e reagentes utilizados nas reações foram adquiridos das indústrias Sigma-Aldrich<sup>®</sup> (EUA) e Tedia<sup>®</sup> (EUA). Os solventes como: trietilamina (TEA), acetonitrila (MeCN), diclorometano (DCM), foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. A evaporação dos solventes foi realizada à pressão reduzida, em evaporador rotatório Tecnal<sup>®</sup> TE-211, em sistemas de alto vácuo, com pressão variando entre 10 e 0,1 mmHg.

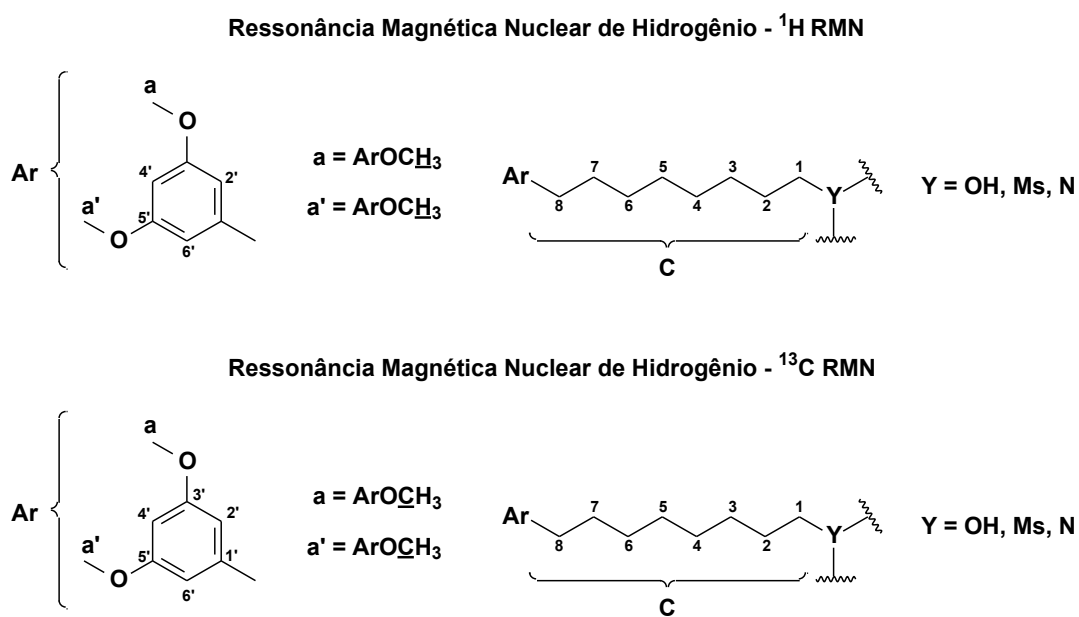
As reações de substituição nucleofílica (S<sub>N</sub>2) foram realizadas em forno micro-ondas doméstico Brastemp<sup>®</sup> modelo BMK38ABHNA JetDefrost com capacidade de 38 L, potência de 1250 W. As reações e purificações foram monitoradas pelo método de cromatografia analítica de camada fina (c.c.f.), foram utilizadas cromatofolhas (5,0 x 1,5 cm) de sílica Kieselgel 60 F<sub>254</sub> em alumínio com espessura de 0,25 mm (SILICYCLE<sup>®</sup>). A visualização das substâncias em c.c.f. foram feitas em lâmpada de UV (254-366 nm), complexação com iodo ou por imersão em solução etanólica de FeCl<sub>3</sub> 5% em 0,5 N de HCl (STAHL, 1969), que permitiu o cálculo do fator de retenção (Rf).

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em Espectrofotômetro Perkin Elmer modelo Spectrum BX, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) ou na forma de filme líquido em placa de cloreto de sódio (NaCl) da Central Analítica da Universidade Católica de Brasília – UCB. Os valores para as absorções ( $\nu_{\text{máx}}$ ) são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm<sup>-1</sup>).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) foram realizadas no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN) da Universidade Federal do Ceará, e os espectros obtidos a 300 MHz e 75 MHz ou a 500 MHz e 125 MHz respectivamente, verificados em aparelho Bruker Avance DRX300 e DRX500. Para a realização dos testes, as amostras foram solubilizadas em CDCl<sub>3</sub>, tendo

tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) são referidos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: simpleto (s); duplete (d); tripleto (t); quarteto (q); quinteto (qi); multiplete (m); e sinal largo (sl). A numeração e legendas utilizadas nesta seção estão de acordo com a Figura 15.

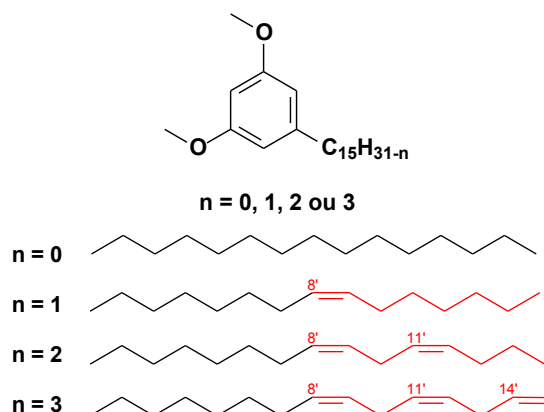
**Figura 15:** Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ .



Os ensaios de inibição da enzima acetilcolinesterase foram realizados no Instituto de Farmacologia molecular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), utilizando o método de Ellman adaptado de acordo com a metodologia descrita por Viegas e colaboradores (2005).

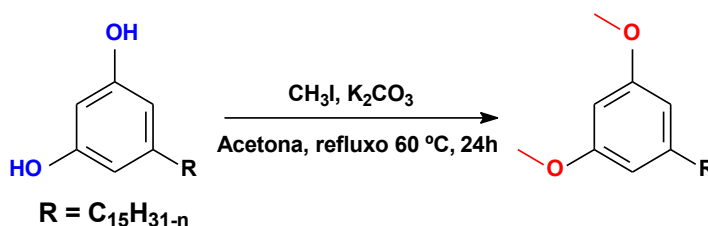
## 5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

### 5.2.1 Obtenção da Mistura de Cardóis a Partir do LCC *In natura*



A mistura de cardóis insaturados ( $MM = 320,52 \text{ g/mol}^{-1}$ ; massa aproximada) foi purificada a partir do LCC *in natura* por meio de coluna cromatográfica em gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, em rendimento de 20% em relação à massa total aplicada.

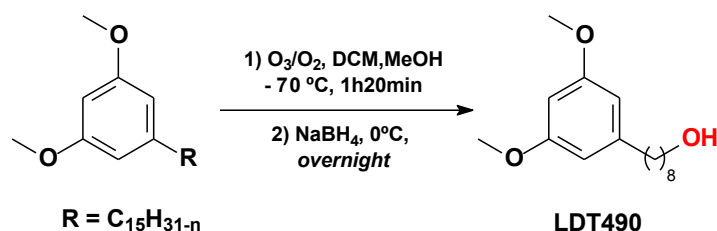
### 5.2.2 Obtenção da Mistura de 3,5-dimetóxicardóis



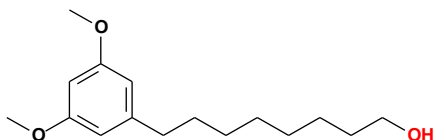
Em um balão de 500,0 mL contendo 5,0 g da mistura de cardóis (15,599 mmol) foram adicionados 8,62 g de carbonato de potássio (62,398 mmol) e acetona (250,0 mL). A mistura foi mantida a 60 °C durante 30 minutos. Ao final deste tempo foram adicionados 4,95 mL de iodeto de metila (88,007 mmol) permanecendo sob refluxo durante 24 horas. Após resfriamento o solvente foi evaporado à pressão reduzida e resíduo vertido em água e extraído com éter (3 x 30,0 mL). As fases

orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (30,0 mL) e, após secagem sobre sulfato de sódio anidro, a solução foi concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica, eluída com mistura de hexano e acetato de etila (5-40%), fornecendo 2,26 g de mistura de cardóis dimetilados, como um óleo laranjado, em 90% de rendimento. Rf = 0,55 (Hexano:Acetato de etila 20%).

### 5.2.3 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxilfenil)octan-1-ol (LDT490, 41)



Em um sistema para reação de ozonólise foram adicionados 12,35 g da mistura de cardóis dimetilados (35,431 mmol), diclorometano (50,0 mL) e metanol (50,0 mL). O sistema reacional foi resfriado à temperatura de aproximadamente -70 °C, e submetido a fluxo contínuo de ozônio (5 g/mL) em oxigênio por uma hora e vinte minutos (2 x de 40”). Ao final deste tempo, o excesso de ozônio foi expurgado com fluxo de nitrogênio. Após o término da reação, foram adicionados 12,35 g de boroidreto de sódio (326,434 mmol) sob banho de gelo, e a mistura permaneceu por 24 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada solução de HCl 50% (20,0 mL) ajustando para o pH 7. A mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila (3 x 40,0 mL) e as fases orgânicas após reunidas lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (50,0 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, a solução foi concentrada em evaporador rotatório e o produto bruto purificado em coluna de gel de sílica, eluída com mistura de hexano em diclorometano (5-50%), fornecendo 7,22 g de LDT490 (**41**), como um óleo amarelo claro, em 76% de rendimento.

8-(3,5-Dimetóxfenil)octan-1-ol (LDT490, **41**)

Óleo amarelo claro

Rendimento (76%)

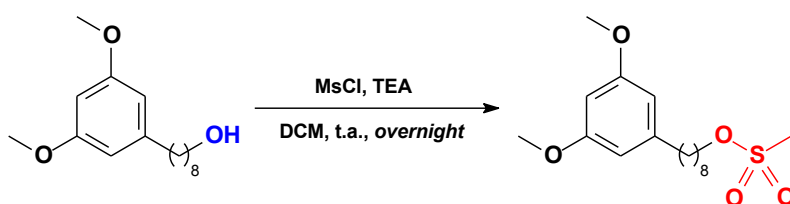
Rf: 0,55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3371 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 2929 ( $\nu_{\text{as CH}_2}$ ); 2854 ( $\nu_{\text{s CH}_2}$ ); 1596, 1463 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1292 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1060 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 723, 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,32 (sl, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,53-1,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C7 e C2); 2,07 (s, 1H, OH); 2,54 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 3,62 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 3,78 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H<sup>4'</sup>); 6,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H<sup>2'</sup> e H<sup>6'</sup>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25,8 (CH<sub>2</sub>, C3); 29,3-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,3 (CH<sub>2</sub>, C7); 32,8 (CH<sub>2</sub>, C2); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 63,1 (CH<sub>2</sub>, C1); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,4 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5').

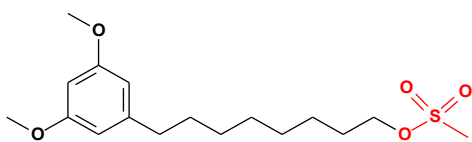
#### 5.2.4 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxfenil)octil Metanosulfonato (LDT490Ms, **42**)



Em um balão de 125,0 mL foram adicionados 1,00 g do derivado LDT490 (**41**) (3,754 mmol), 0,63 mL de trietilamina (4,519 mmol) e diclorometano anidro (7,0 mL). O sistema foi resfriado em banho de água/gelo e, em seguida, 0,31 mL de cloreto de mesila (4,129 mmol) foi adicionado gota a gota à temperatura de aproximadamente 0 °C. O sistema reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente e protegido da luz de um dia para outro (*overnight*). A mistura foi vertida em água e

extraída com diclorometano (3 x 30,0 mL) e as fases orgânicas lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio a 5% (2 x 20,0 mL) e finalmente solução saturada de cloreto de sódio (30,0 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, a solução foi concentrada em evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica, eluída com mistura de hexano em diclorometano (5-50%), fornecendo 1,03 g de LDT490Ms (**42**), como um óleo amarelo claro, em 80% de rendimento.

8-(3,5-Dimetóxfenil)octil metanosulfonato (LDT490Ms, **42**)



Óleo amarelo claro

Rendimento (80%)

Rf: 0,71 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

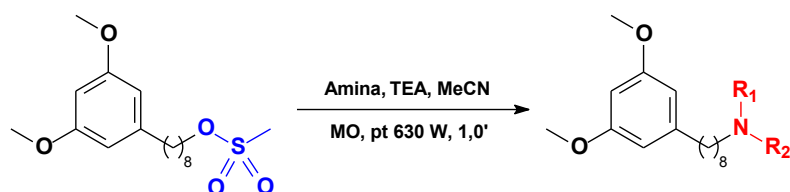
Fórmula Molecular: C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2931 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2855 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1596, 1465 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1354 ( $\nu_{\text{as}}$  SO<sub>2</sub>); 1175 ( $\nu_{\text{s}}$  SO<sub>2</sub>); 1064 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 832, 697 ( $\nu_{\text{Ar}-1,3,5\text{-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,33-1,44 (sl, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,60 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,69-1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,54 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,99 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 4,21 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 6,30 (t,  $J$  = 2,2 Hz, 1H, Ar-H4'); 6,34 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 2H, Ar-H2' e H6').

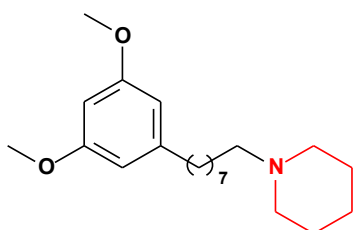
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25,5 (CH<sub>2</sub>, C3); 29,0 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,2-29,4 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,3 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,3 (CH<sub>2</sub>, C8); 37,4 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 70,3 (CH<sub>2</sub>, C1); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,3 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5').

### 5.2.5 Procedimento Geral para Obtenção dos Derivados-alvo sob Radiação Micro-ondas



Em um tubo próprio para reator micro ondas foram adicionados 0,2 g de LDT490Ms (**42**) (0,580 mmol), a amina correspondente (2,0 eq), trietilamina (2,0 eq) e acetonitrila anidra (2,0 mL). A mistura foi submetida à radiação microondas durante 5 a 10 minutos (5-10 x 1,0') à potência 70% (630 W). Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e adicionada a gel de sílica. O material foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com clorofórmio/etanol ou clorofórmio/metanol, fornecendo os compostos-alvo correspondentes.

#### 1-(8-(3,5-Dimetóxfenil)octil)piperidina (LDT491, **43**)



Óleo amarelo

Rendimento (72%)

Rf: 0,44 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

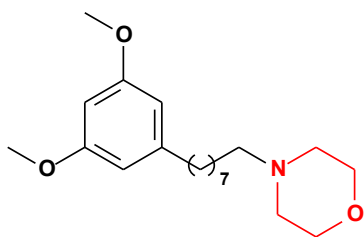
Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2930 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2853 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1596, 1508, 1465 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1155 ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ); 1060 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 782, 695 ( $\nu_{\text{Ar}-1,3,5-\text{Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,28-1,31 (sl, 10H, CH<sub>2</sub>, C2-C6); 1,44 (sl, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,51 (qi,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 1,57-1,65 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>, C2); 2,32 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,43 (sl, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 3,77 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 6,29 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,33 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24,4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 25,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 26,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 54,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,6 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,7 ( $\text{Ar-CH}$ , 4'); 106,6 ( $\text{Ar-CH}$ , 2' e 6); 145,5 ( $\text{Ar-C}$ , 1'); 160,8 ( $\text{Ar-CO}$ , 3' e 5').

4-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)morfolina (LDT492, **44**)



Óleo amarelo

Rendimento (50%)

Rf: 0,54 ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH 5%)

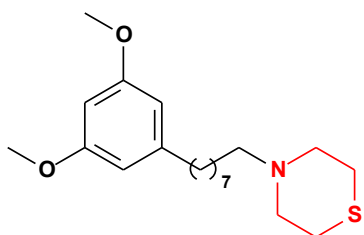
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_3$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2926 ( $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ ); 2849 ( $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ ); 1597, 1458 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1267 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1057 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 815, 693 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,49-1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 2,34 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,46 (t,  $J = 4,2$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 3,73 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , C3'', C5''); 3,77 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,29 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,33-6,34 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H, Ar- H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,5 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 53,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,3 ( $\text{CH}_2$ , C1); 66,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 97,7 ( $\text{Ar-CH}$ , 4'); 106,6 ( $\text{Ar-CH}$ , 2' e 6'); 145,4 ( $\text{Ar-C}$ , 1'); 160,8 ( $\text{Ar-CO}$ , 3' e 5').

4-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)tiomorfolina (LDT493, **45**)



Óleo amarelo

Rendimento (55%)

Rf: 0,60 ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH 5%)

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$

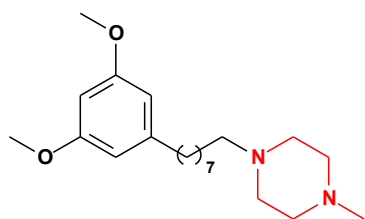


IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2928 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 2853 ( $\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$ ); 1596, 1459 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1292 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1151 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1062 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 722, 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,46-1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,57 (qi,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,34-2,39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,72 (sl, 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 3,77 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,29 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,33 (d, 2H,  $J = 2,2$  Hz, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,4 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 29,4-29,5 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 55,1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,5 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,7 (Ar- $\text{CH}$ , 4'); 106,6 (Ar- $\text{CH}$ , 2' e 6'); 145,4 (Ar- $\text{C}$ , 1'); 160,8 (Ar- $\text{CO}$ , 3' e 5').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)-4-metilpiperazina (LDT495, **46**)



Óleo amarelo

Rendimento (56%)

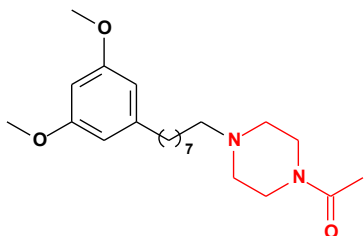
Rf: 0,57 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2932 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 2854 ( $\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$ ); 1596, 1459 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1285 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1157 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1061 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 828, 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,46-1,59 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C7 e C2); 2,27 (s, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ); 2,28-2,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,48-2,53 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ , C8 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,75 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,27 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,31 (d, 2H,  $J = 2,2$  Hz, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,9 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,3-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 46,0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$ ); 53,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,8 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,6 (Ar- $\text{CH}$ , 4'); 106,6 (Ar- $\text{CH}$ , 2' e 6'); 145,4 (Ar- $\text{C}$ , 1'); 160,8 (Ar- $\text{CO}$ , 3' e 5').

1-(4-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)piperazin-1-il)etan-1-ona (LDT496, **47**)

Óleo amarelo

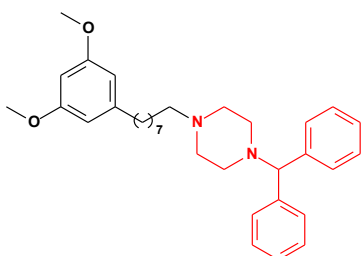
Rendimento (57%)

Rf: 0,46 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)Fórmula Molecular: C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2928 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2854 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1647 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1596, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1252 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1060 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 830, 696 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,29 (sl, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,48-1,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, C7 e C2); 2,07 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>); 2,31-2,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,38-2,45 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) 2,52 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 3,47 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,62 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,78 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 6,28 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,32 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar- H2' e H6').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,4 (NCOCH<sub>3</sub>); 26,7 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,5 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,3-29,5 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,3 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 41,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 46,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 52,9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 53,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,7 (CH<sub>2</sub>, C1); 97,6 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,4 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5'); 169,0 (NCOCH<sub>3</sub>).

1-Benzidril-4-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)piperazina (LDT501, **48**)

Óleo amarelo

Rendimento (88%)

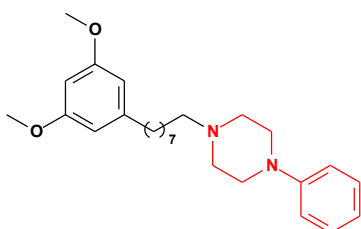
Rf: 0,46 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)Fórmula Molecular: C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2928 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2853 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1597, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1060 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 830, 706 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 746 ( $\nu_{\text{Ar-Mono}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,49-1,62 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C7 e C2); 2,36 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,48-2,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8 e 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4,23 (s, 1H,  $[\text{NCH}(\text{Ar}')_2]$ ); 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,34 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 7,15-7,20 (m, 2H, Ar'- H4''); 7,24-7,29 (m, 4H, Ar'- H3'' e H5''); 7,41-7,44 (m, 4H, Ar'-H2'' e H4'').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 26,8 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6), 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 51,9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,9 ( $\text{CH}_2$ , C1); 76,4 [ $\text{NCH}(\text{Ar}')_2$ ]; 97,7(Ar-CH, 4'); 106,7 (ArCH, 2' e 4'); 127,1 (Ar'-CH, 2'' e 6''); 128,1 (Ar'-CH, 3'' e 5''); 128,6 (Ar'-CH, 4''); 142,9 (Ar'-C, 1''); 145,5 (Ar-C, -1'); 160,8 (ArCO, 3' e 5').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)-4-fenilpiperazina (LDT502, **49**)



Óleo amarelo

Rendimento (87%)

Rf: 0,41 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$

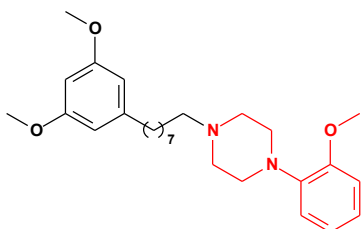
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2928 ( $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ ); 1598-1453 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1234 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1060 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 828, 692 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 758 ( $\nu_{\text{Ar-Mono}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,57-1,61 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C7 e C2); 2,43 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,56 (t,  $J = 7,7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,65 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,25 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,79 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,31 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,36 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 6,84-6,96 (m, 3H, Ar'-H2'', H4'' e H6''); 7,25-7,30 (m, 2H, Ar'-H3'' e H5'').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 26,8 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6), 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 49,1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,9 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,7(Ar-CH, 6'); 106,7 (ArCH, 2' e 4'); 116,2 (Ar'-CH, 2'' e 6''); 119,9

(Ar'-CH, 4''); 129,2 (Ar'-CH, 3'' e 5''); 145,5 (Ar-C, 1'); 151,4 (Ar'-CN, 1''); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)-4-(2-metóxiifenil)piperazina (LDT503, **50**)



Óleo amarelo

Rendimento (52%)

Rf: 0,37 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

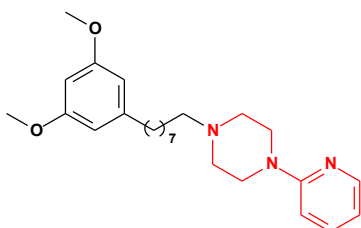
Fórmula Molecular: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2930 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2853 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1596, 1500, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1241 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1059 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 748 ( $\nu_{\text{Ar-1,2-Di}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,33 (sl, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,58 (qi,  $J$  = 7,2 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>, C7 e C2); 2,44 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,55 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,71 (sl, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,14 (sl, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,78 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, Ar'-OCH<sub>3</sub>); 6,30 (t,  $J$  = 2,2 Hz, 1H, Ar- H4'); 6,35 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 6,85-7,02 (m, 4H, Ar'- H3'', H4'', H5'' e H6'').

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26,8 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,7 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,4-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 50,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 53,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 55,4 (Ar-OCH<sub>3</sub>); 55,5 (Ar'-OCH<sub>3</sub>); 59,0 (CH<sub>2</sub>, C1); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 111,3 (Ar'-CH, 3''); 118,4 (Ar'-CH, 6''); 121,1 (Ar'-CH, 5''); 123,1 (Ar'-CH, 4''); 141,4 (Ar'-CN, 1''); 145,5 (Ar-C, 1'); 152,4 (Ar'-CO, 2''); 160,8 (Ar-CH, 3' e 5').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (LDT504, **51**)



Óleo amarelo

Rendimento (54%)

Rf: 0,53 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)

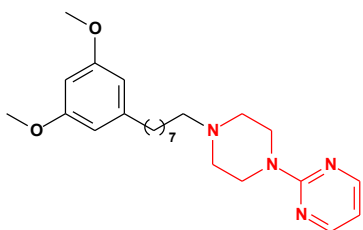
Fórmula Molecular: C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2928 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 2852 ( $\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$ ); 1594, 1506, 1458 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1245 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1059 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829, 774 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 732 ( $\nu_{\text{Ar-1,2-Di}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,57 (qi,  $J = 6,7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 2,40 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,52-2,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8 e 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,58 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,34 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 6,60-6,66 (m, 2H, Ar'-H4' e H6''); 7,44-7,50 (m, 1H, Ar'-H5''); 8,18-8,20 (m, 1H, Ar'-H3'').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 45,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 59,0 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,7 (Ar- $\text{CH}$ , 4'); 106,6 (Ar- $\text{CH}$ , 2' e 6'); 107,2 (Ar'- $\text{CH}$ , 4''); 113,5 (Ar'- $\text{CH}$ , 6''); 137,6 (Ar'- $\text{CH}$ , 5''); 145,5 (Ar- $\text{C}$ , 1'); 148,1 (Ar'- $\text{CH}$ , 3''); 159,6 (Ar'- $\text{CN}$ , 1''); 160,8 (Ar- $\text{CO}$ , 3' e 5').

2-(4-(8-(3,5-Dimetóxi-fenil)octil)piperazin-1-il)pirimidina (LDT505, **52**)



Óleo amarelo

Rendimento (82%)

Rf: 0,33 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$

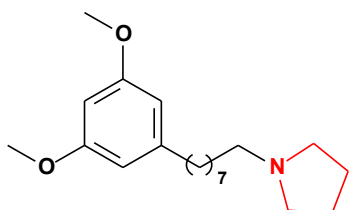
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2929 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 2853 ( $\nu_{\text{s}} \text{ CH}_2$ ); 1586, 1458 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1245 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1061 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 797 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,57 (qi,  $J = 6,6$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e C7); 2,39 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,51-2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8 e 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,77 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,87 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 6,29 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,33 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 6,47 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H, Ar'-H4''); 8,29 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H, Ar'-H3'').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26,7 ( $\text{CH}_2$ , C2); 27,7 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 43,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ );

59,0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C1); 97,7 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 4'); 106,6 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 2' e 6'); 110,0 (Ar'- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 4''); 145,4 (Ar- $\underline{\text{C}}$ , 1'); 157,8 (Ar'- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 3'' e 5''); 160,8 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{O}$ , 3' e 5'); 161,8 (Ar'- $\underline{\text{C}}\text{N}$ , 1'').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)pirrolidina (LDT506, **53**)



Óleo amarelo

Rendimento (49%)

Rf: 0,42 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

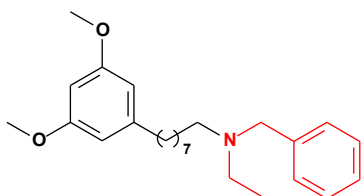
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2929 ( $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ ); 2955 ( $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ ); 1597, 1458 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ); 1061 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 828, 687 ( $\nu_{\text{Ar}-1,3,5-\text{Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (sl, 8H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C3-C6); 1,58 (q,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C7 e C2); 1,84 (qi,  $J = 3,1$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 2,52 (q,  $J = 7,9$  Hz, 4H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C8 e C1); 2,62 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,34 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,6 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 27,7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C2); 28,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C3); 29,4-29,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C7); 36,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C8); 54,3 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 56,7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , C1); 97,8 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 4'); 106,7 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 2' e 6'); 145,5 (Ar- $\underline{\text{C}}$ , 1'); 160,9 (Ar- $\underline{\text{C}}\text{O}$ , 3' e 5').

*N*-Benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)-*N*-etiloctan-1-amina (LDT520, **54**)



Óleo amarelo

Rendimento (51%)

Rf: 0,51 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 5%)

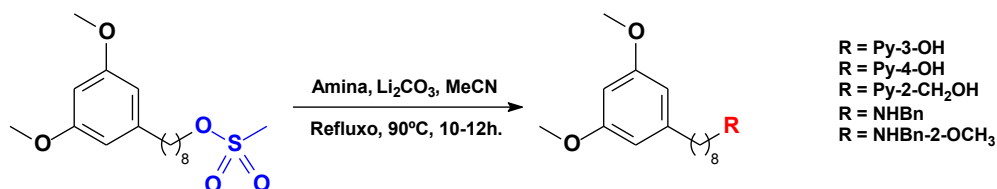
Fórmula Molecular:  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2$

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2929 ( $\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ ); 2854 ( $\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ ); 1596, 1458 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1155 ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ); 1062 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 828, 698 ( $\nu_{\text{Ar}-1,3,5-\text{Tri}}$ ); 734 ( $\nu_{\text{Ar}-\text{mono}}$ ).

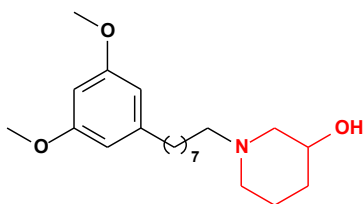
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,28-1,32 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,47-1,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,62 (qi,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,44 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 2,50-2,58 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C8 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,59 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 3,79 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,31 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,36 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 7,24-7,37 (m, 5H, Ar'-H2''-H4'').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 27,0 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,5-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,5 ( $\text{CH}_2$ , C8); 47,4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 55,4 ( $\text{CH}_2$ , C1); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,2 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 97,7 (Ar- $\text{CH}$ , 4'); 106,7 (Ar- $\text{CH}$ , 2' e 6'); 126,9 (Ar'- $\text{CH}$ , 4''); 128,3 (Ar'- $\text{CH}$ , 3'' e 5''); 129,1 (Ar'- $\text{CH}$ , 1'', 2'' e 6''); 145,5 (Ar- $\text{C}$ , 1'); 160,9 (Ar- $\text{CH}$ , 3' e 5').

### 5.2.6 Procedimento Geral Para Obtenção dos Derivados-alvo sob Aquecimento Convencional



A um balão de 50,0 mL foram adicionados 0,20 g ou 0,70 g de LDT490Ms (**42**) (0,580 ou 2,032 mmol), a amina correspondente (2,0 eq), carbonato de lítio (2,0 eq) e acetonitrila anidra (20,0 mL). A mistura permaneceu em refluxo por 10 a 12 horas sob agitação magnética. Ao final deste tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e adicionada a gel de sílica. O material foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com clorofórmio/etanol ou clorofórmio/metanol, fornecendo os compostos-alvo correspondentes LDT510 (**55**), LDT513 (**56**), LDT516 (**57**), LDT519 (**58**) e LDT522 (**59**) respectivamente.

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)piperidin-3-ol (LDT510, **55**)

Óleo amarelo

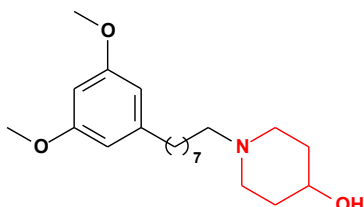
Rendimento (89%)

Rf: 0,40 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3370 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 2930 ( $\nu_{\text{as CH}_2}$ ); 2854 ( $\nu_{\text{s CH}_2}$ ); 1595, 1462 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1292 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1154 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1063 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829, 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,29 (m, 10H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C2-C6); 1,44-1,61 [m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 1,78-1,82 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C7); 2,32 [t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 2,42 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 2,52 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 3,77 (s, 7H, ArOCH<sub>3</sub> e NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>); 6,29 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,34 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,9 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 26,8 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C2); 27,6 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C3); 29,4-29,5 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C4-C6); 31,4 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C7); 32,1 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 36,4 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C8); 53,8 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 55,4 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,8 ( $\underline{\text{CH}_2}$ , C1); 60,6 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 66,4 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]; 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,5 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5').

1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)piperidin-4-ol (LDT513, **56**)

Óleo amarelo

Rendimento (69%)

Rf: 0,33 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)Fórmula Molecular: C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>

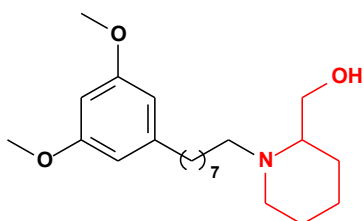
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 3162 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 2928 ( $\nu_{\text{as CH}_2}$ ); 2849 ( $\nu_{\text{s CH}_2}$ ); 159, 1457 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1247 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1166 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1068 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 835, 779 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).



RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28-1,30 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,46 (qi,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 1,58-1,62 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 1,89-1,91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 2,1 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 2,29 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 2,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,77 (sl, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1); 3,68 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,29 (s, 1H, Ar- H4'); 6,34 (s, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,3 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,8 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 34,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 51,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 58,9 ( $\text{CH}_2$ , C1); 97,6 (Ar- $\text{CH}$ , 4'); 106,6 (Ar- $\text{CH}$ , 2' e 6'); 145,5 (Ar- $\text{C}$ , 1'); 160,8 (Ar- $\text{CO}$ , 3' e 5').

(1-(8-(3,5-Dimetóxiifenil)octil)piperidin-2-il)metanol (LDT516, **57**)



Óleo amarelo

Rendimento (54%)

Rf: 0,55 ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH 5%)

Fórmula Molecular:  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3$

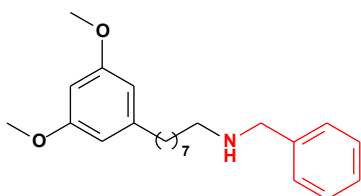
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3399 ( $\nu_{\text{OH}}$ ); 2929 ( $\nu_{\text{as CH}_2}$ ); 2854 ( $\nu_{\text{s CH}_2}$ ); 1596, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1059 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829, 695 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30-1,38 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 1,39-1,49 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C7 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 1,52-1,72 (m, 4H, C2 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 2,22-2,30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2,34-2,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C1) 2,54 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,68-2,78 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 2,95-3,02 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 3,45 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,73 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 6,29 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,34 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 24,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 26,6 ( $\text{CH}_2$ , C3); 27,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ); 27,6 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,4-29,6 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 50,9 ( $\text{CH}_2$ , C1); 53,3

(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 55,4 (ArOCH<sub>3</sub>); 60,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 62,2 (CH<sub>2</sub>OH); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,5 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5').

*N*-Benzil-8-(3,5-dimetóxi-fenil)octan-1-amina (LDT519, **58**)



Óleo amarelo

Rendimento (74%)

Rf: 0,37 (CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%)

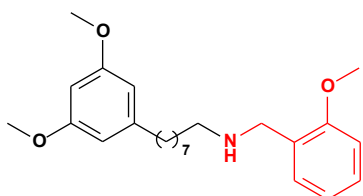
Fórmula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2927 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2853 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1595, 1455 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ); 1061 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 829, 697 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 734 ( $\nu_{\text{Ar-mono}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,33 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, C2-C6); 1,50-1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,55 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,63 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 3,79 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar'); 6,31 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,36 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 7,27-7,34 (m, 5H, Ar'-H2'', H3'', H4'' e H5'').

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,5 (CH<sub>2</sub>, C3); 29,4 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,6-30,2 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 49,6 (CH<sub>2</sub>, C1); 54,2 (NHCH<sub>2</sub>Ar') 55,3 (ArOCH<sub>3</sub>); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 127,0 (Ar'-CH, 4''); 128,3 (Ar'-CH, 2'' e 6''); 128,5 (Ar'-CH, 3'' e 5''); 140,6 (Ar'-C, 1''); 145,5 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CH, 3' e 5').

8-(3,5-Dimetóxi-fenil)-*N*-(2-metóxi-benzil)octan-1-amina (LDT522, **59**)



Óleo amarelo

Rendimento (42%)

Rf: 0,48 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)

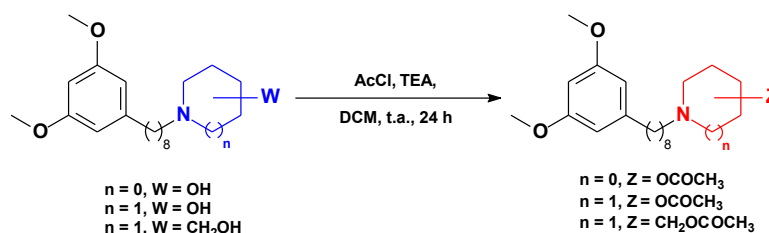
Fórmula Molecular: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2927 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2853 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1596, 1464 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1241 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ); 1059 ( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ ); 830 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ); 754 ( $\nu_{\text{Ar-Mono}}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (sl, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,58-1,62 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C2 e  $\text{CH}_2$ , C7); 2,51-2,62 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C8 e  $\text{CH}_2$ , C1); 3,78 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,81 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 3,84 (s, 3H,  $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 6,30 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar- H4'); 6,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6'); 6,85-6,95 (m, 2H, Ar'-H3'' e H5''); 7,22-7,27(m, 2H, Ar'-H4'' e Ar'-H4'').

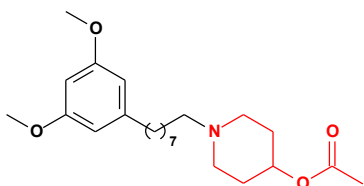
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,5 ( $\text{CH}_2$ , C3); 29,4 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,6-29,9 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,4 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,4 ( $\text{CH}_2$ , C8); 49,2 ( $\text{CH}_2$ , C1 e  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 55,4 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 55,4 ( $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 97,7 (Ar-4'- $\text{CH}$ ); 106,7 (Ar-2' e 6'- $\text{CH}$ ); 110,4 (Ar'-3''- $\text{CH}$ ); 120,6 (Ar'-5''- $\text{CH}$ ); 127,9 (Ar'-1''- $\text{CC}$ ); 128,5 (Ar'-6''- $\text{CH}$ ); 130,2 (Ar'-4''- $\text{CH}$ ); 145,5 (Ar-1'- $\text{CC}$ ); 157,8 (Ar'-2''- $\text{CO}$ ); 160,9 (Ar-3' e 5'- $\text{CH}$ ).

### 5.2.7 Obtenção dos Derivados Acetilados LDT514 (60) e LDT517 (61)



A um balão de 25,0 mL foram adicionados 0,6 mmol dos derivados hidroxilados correspondentes [LDT510 (**55**), LDT513 (**56**), ou LDT516 (**57**)], trietilamina (2,0 eq) e diclorometano (7,0 mL). O sistema foi resfriado em banho de água/gelo e, em seguida, foram adicionados cloreto de acetila (1,20-1,50 eq). A mistura permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Ao final deste tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com clorofórmio/etanol ou clorofórmio/metanol, fornecendo os compostos-alvo correspondentes LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**) respectivamente.

Acetato de 1-(8-(3,5-dimetóxilfenil)octil)piperidin-2-ila (LDT514, **60**)



Óleo amarelo

Rendimento (79%)

R<sub>f</sub> = 0,62 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)

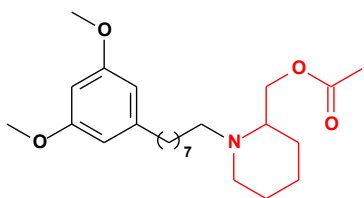
Fórmula Molecular = C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>

IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2930 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2855 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1734 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1597, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1245 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1041 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829, 697 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,28-1,29 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,58 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 1,70-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 1,92 (sl, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 2,04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); 2,26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 2,34 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 2,53 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,74 (sl, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 3,77 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 4,77 (sl, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 6,29 (s, 1H, Ar-H4'); 6,34 (s, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,5 (OCOCH<sub>3</sub>); 26,9 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,7 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,4-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 30,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 50,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO); 55,4 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,7 (CH<sub>2</sub>, C1); 97,7 (Ar-CH, 4'); 106,8 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,5 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5'); 170,7 (OCOCH<sub>3</sub>).

Acetato de (1-(8-(3,5-dimetóxilfenil)octil)piperidin-2-il)metila (LDT517, **61**)



Óleo amarelo

Rendimento (47%)

R<sub>f</sub> = 0,71 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)

Fórmula Molecular = C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>

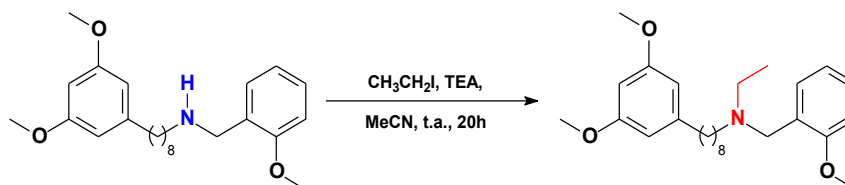
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>: 2930 ( $\nu_{\text{as}}$  CH<sub>2</sub>); 2855 ( $\nu_{\text{s}}$  CH<sub>2</sub>); 1740 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ); 1597, 1458 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ); 1291 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1151 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1058 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 829, 690 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,23-1,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C2); 1,30 (m, 8H, CH<sub>2</sub>, C3-C6); 1,42-1,59 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C7); 2,07 (s, 3H,

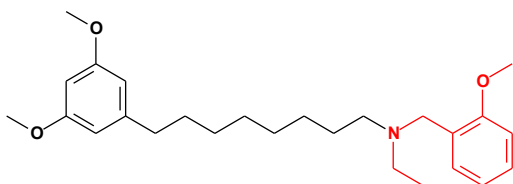
CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 2,24-2,29 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,41-2,50 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 2,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, C8); 2,62-2,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, C1); 2,85-2,87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 6H, ArOCH<sub>3</sub>); 4,08-4,11 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 4,16-4,20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 6,29 (s, 1H, Ar-H4'); 6,33 (s, 2H, Ar-H2' e H6').

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,2 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 23,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 25,4 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 25,6 (CH<sub>2</sub>, C3); 27,8 (CH<sub>2</sub>, C2); 29,2-29,6 (CH<sub>2</sub>, C4-C6); 29,7 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 31,4 (CH<sub>2</sub>, C7); 36,4 (CH<sub>2</sub>, C8); 52,2 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 54,5 [NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]; 55,4 (ArOCH<sub>3</sub>); 58,9 (CH<sub>2</sub>, C1); 65,5 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>); 97,6 (Ar-CH, 4'); 106,6 (Ar-CH, 2' e 6'); 145,5 (Ar-C, 1'); 160,8 (Ar-CO, 3' e 5'); 171,4 (CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>).

### 5.2.8 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxifenil)-*N*-etil-*N*-(2-metóxi-benzil)octan-1-amina (LDT523, **62**)



A um balão de 25,0 mL foi adicionado 0,15 g de LDT522 (**59**) (0,408 mmol), iodeto de etila (0,90 eq), TEA (1,0 eq) e acetonitrila anidra (2,0 mL). A mistura permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 20 horas. Ao final deste tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com clorofórmio/metanol, fornecendo 0,08 g de LDT523 (**62**), como um óleo amarelo, em 49% de rendimento.

8-(3,5-Dimetóxiifenil)-*N*-etil-*N*-(2-metóxi benzil)octan-1-amina (LDT523, **62**)

Óleo amarelo

Rendimento (49%)

R<sub>f</sub> = 0,42 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%)Fórmula Molecular = C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>

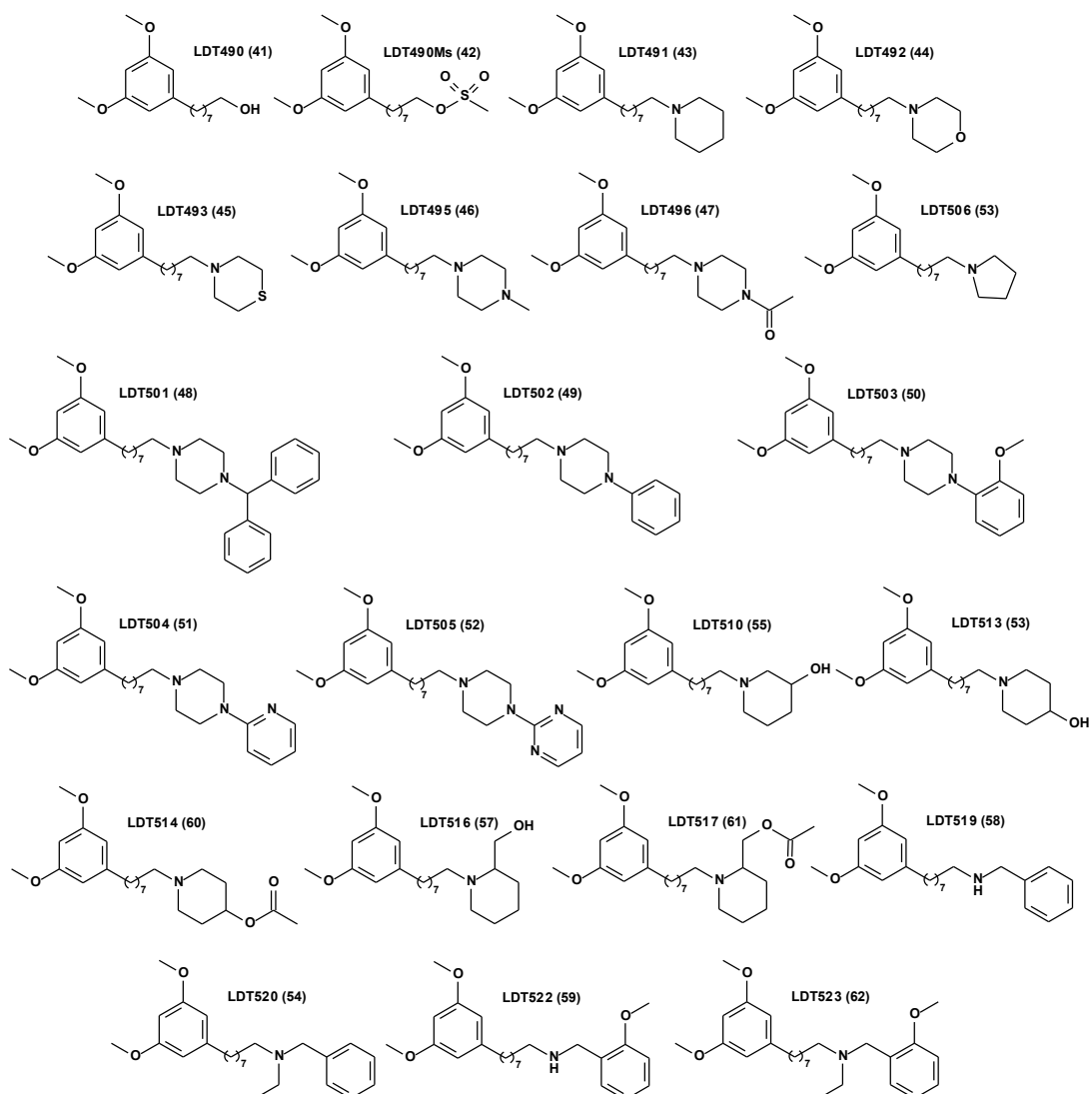
IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$ : 2929 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 2854 ( $\nu_{\text{as}} \text{ CH}_2$ ); 1596, 1496, 1465 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ); 1253 ( $\nu_{\text{ArC-O-CH}_3}$ ); 1150 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1056 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ); 832, 760 ( $\nu_{\text{Ar-1,3,5-Tri}}$ ).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,29 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , C3-C6); 1,48 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,55-1,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C2); 1,87-1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , C7); 2,53 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , C8); 2,90-3,32 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ , C1 e  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,79 (s, 6H,  $\text{ArOCH}_3$ ); 3,92 (s, 3H,  $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 4,27 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 6,28 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H,  $\text{Ar-H}_4'$ ); 6,33 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H,  $\text{Ar-H}_2'$  e  $\text{H}_6'$ ); 6,95 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H,  $\text{Ar}'\text{-H}_3''$ ); 7,01 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $\text{Ar}'\text{-H}_5''$ ), 7,39-7,45 (m, 1H,  $\text{Ar}'\text{-H}_4''$ ), 7,60-7,63 (m, 1H,  $\text{Ar}'\text{-H}_4''$ ).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,17 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 23,4 ( $\text{CH}_2$ , C3); 26,9 ( $\text{CH}_2$ , C2); 29,0-29,3 ( $\text{CH}_2$ , C4-C6); 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C7); 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C8); 48,1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 50,8 ( $\text{CH}_2$ , C1); 52,3 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}'$ ); 55,3 ( $\text{ArOCH}_3$ ); 56,1 ( $\text{Ar}'\text{OCH}_3$ ); 97,7 ( $\text{Ar-CH}$ , 4'); 106,6 ( $\text{Ar-CH}$ , 2' e 6'); 111,2 ( $\text{Ar}'\text{-CH}$ , 3''); 116,6 ( $\text{Ar}'\text{-C}$ , 1''); 121,4 ( $\text{Ar}'\text{-CH}$ , 5''); 132,2 ( $\text{Ar}'\text{-CH}$ , 6''); 133,4 ( $\text{Ar}'\text{-CH}$ , 4''); 145,3 ( $\text{Ar-C}$ , 1'); 158,2 ( $\text{Ar}'\text{-CO}$ , 2''); 160,8 ( $\text{Ar-CH}$ , 3' e 5').

A Figura **16** apresenta as estruturas de dois intermediários e vinte compostos amínicos que compreendem os derivados-alvo deste estudo.

**Figura 16:** Intermediários e produtos finais sintetizados e caracterizados.



Fonte: Próprio autor.

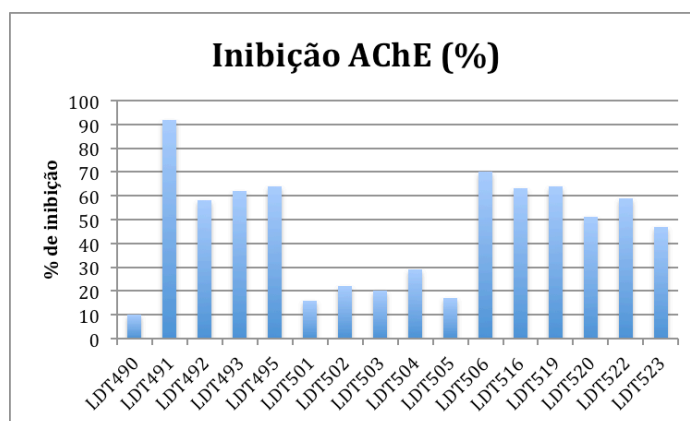
### 5.3 METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DO PERFIL ANTICOLINESTERÁSICO

Uma vez sintetizados e caracterizados, os derivados-alvo foram transformados em seus cloridratos, por meio da saturação de solução em diclorometano com HCl gasoso, e submetidos ao ensaio farmacológico *in vitro* para avaliação de seus perfis anticolinesterásicos frente à AChE purificada de *E. electricus*. Os ensaios foram realizados no laboratório de Farmacologia Molecular da

Universidade Federal do Rio de Janeiro pela metodologia descrita em Viegas (2005), usando-se a enzima purificada em vez do homogeneizado de tecido.

Os derivados LDT490 (**41**), LDT491 (**43**), LDT492 (**44**), LDT493 (**45**) e LDT495 (**46**) foram dissolvidos em metanol à concentração de 0,05 M. Por sua vez, os derivados LDT501 (**48**), LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**), LDT505 (**52**), LDT506 (**53**), LDT516 (**57**), LDT519 (**58**), LDT520 (**54**), LDT522 (**59**) e LDT523 (**62**) foram dissolvidos em metanol à concentração de 0,1 M. Em seguida, a solução foi agitada e sonicada por 2 minutos para melhor dissolução. Uma vez que era necessário que as amostras estivessem diluídas em meio aquoso (solução tampão fosfato 0,1 M pH 7,4), uma alíquota das amostras diluídas em metanol foi transferida para outro frasco com tampão fosfato, afim de que a concentração fosse de 600  $\mu\text{M}$ , a partir desta foi preparado uma solução intermediária de 60  $\mu\text{M}$  para triagem. Após a preparação das soluções dos derivados-alvo, foi realizada a avaliação por meio de teste espectrofotométrico a 412 nm em concentração final de 100  $\mu\text{M}$  para os derivados LDT490-495 e 30  $\mu\text{M}$  para os derivados LDT501-523.

**Figura 17:** Análise *in vitro* da atividade anticolinesterásica das amostras em uma concentração de 100  $\mu\text{M}$  (LDT490-495) e 30  $\mu\text{M}$  (LDT501-523) (média  $\pm$  EPM de duplicata).



Fonte: Próprio autor.

As estimativas da concentração inibitória média ( $\text{IC}_{50}$ ) foram realizadas apenas para as moléculas que apresentaram 50% de atividade inibitória a 100  $\mu\text{M}$  (LDT490-495) e a 30  $\mu\text{M}$  (LDT501-523). As curvas de inibição das amostras com mais de 50% de inibição foram avaliadas em 6 concentrações (média  $\pm$  EPM de triplicata). Foram obtidas três curvas para as amostras e seus respectivos valores de  $\text{IC}_{50}$ . Todas as diluições para a curva de  $\text{IC}_{50}$  foram realizadas a partir da concentração de 600  $\mu\text{M}$  das substâncias.



Os derivados foram avaliados em teste espectrofotométrico à concentração final (nominal) de 100 e 30  $\mu\text{M}$ , levando em consideração valor acima do  $\text{IC}_{50}$  de inibidores clássicos da AChE, onde para os derivados que apresentaram inibição maior que 50% a esta concentração foram realizadas curvas de inibição dose-resposta avaliadas em 6 concentrações (média  $\pm$  EPM de triplicata), obtendo duas curvas para cada amostra e seus respectivos valores de  $\text{IC}_{50}$ . Fornecendo os dados presentes na Tabela 2 e 3.

**Tabela 2:** Percentual de inibição enzimática e os valores de  $\text{IC}_{50}$  para os derivados alvo em 100  $\mu\text{M}$ .

Derivado	% inibitório	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
LDT490 (41)	10 <sup>a</sup>	---
LDT491 (43)	92 <sup>a</sup>	7,2
LDT492 (44)	58 <sup>a</sup>	*
LDT493 (45)	62 <sup>a</sup>	*
LDT495 (46)	64 <sup>a</sup>	*

Fonte: Próprio autor.

**Tabela 3:** Percentual de inibição enzimática e os valores de  $\text{IC}_{50}$  para os derivados alvo em 30  $\mu\text{M}$ .

Derivado	% inibitório	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	Derivado	% inibitório	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
LDT496 (47)	*	*	LDT513 (56)	*	*
LDT501 (48)	16	---	LDT514 (60)	*	*
LDT502 (49)	22	---	LDT516 (57)	63	10,2
LDT503 (50)	20	---	LDT517 (61)	*	*
LDT504 (51)	29	---	LDT519 (58)	64	13,8
LDT505 (52)	17	---	LDT520 (54)	51	27,3
LDT506 (53)	70	9,1	LDT522 (59)	59	18,9
LDT510 (55)	*	*	LDT523 (62)	47	75,3

Fonte: Próprio autor.

## ***Resultados e Discussão***

---

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

### 6.1 METODOLOGIA SINTÉTICA

#### 6.1.1 Obtenção do Derivado 8-(3,5-Dimetóxfenil)octan-1-ol (LDT490, 41)

A mistura de cardóis foi obtida em rendimento de 20% (em relação à massa total aplicada), por meio de purificação em coluna cromatográfica em gel de sílica eluída com mistura de hexano e acetato de etila, a partir da mistura de subprodutos da extração de ácido anacárdico (**33**) obtido do LCC natural. A mistura apresentou Rf 0,33 (HEX:AcOEt, 2:1), corroborando com o padrão presente no laboratório, não tendo sido caracterizado por métodos espectrofotométricos.

A obtenção do derivado LDT490 (**41**) iniciou-se a partir de dimetilação da mistura de cardóis com iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona, sob refluxo à 60 °C, fornecendo a mistura de cardóis dimetilados em rendimento de 90% e Rf 0,55 (HEX:AcOEt, 2:1), identificado por meio de ccd devido à perda de interação de hidrogênio com a sílica. A mistura, não foi caracterizada por métodos espectrofotométricos, tendo sido submetida à reação de ozonólise por meio de fluxo contínuo de ozônio (5 g/mL) em mistura de DCM:MeOH (1:1) a aproximadamente -70 °C por dois ciclos de 40 minutos, seguida de tratamento redutivo com boridreto de sódio por 24 horas, fornecendo o derivado álcool LDT490 (**41**) em rendimento de 76% e Rf 0,55 (DCM). O derivado LDT490 (**41**) apresentou absorção intensa em  $3371\text{ cm}^{-1}$  no infravermelho referente ao estiramento do grupo OH (Anexo 1, pág 103).

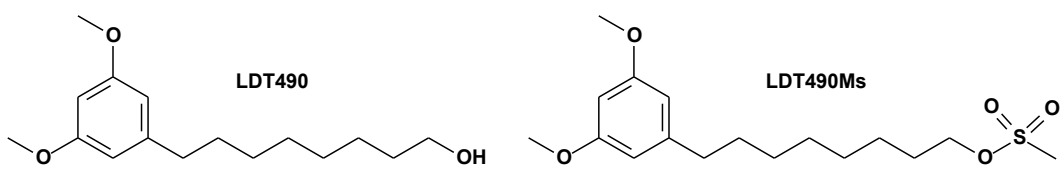
Os dados de RMN confirmaram a clivagem oxidativa pela presença de tripleto em 3,62 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 2, pág 104), relativo à presença dos hidrogênios do grupo metileno ligado à hidroxila (C1), e em 63,1 ppm no RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 3, pág 105). A presença dos hidrogênios dos grupos metoxila, foram evidenciados pela presença de simpleto em 3,78 ppm RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 2, pág 104), confirmado por sinal em 55,3 no RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 3, pág 105). Corroborando à manutenção do anel aromático, os espectros ainda forneceram os sinais em RMN  $^1\text{H}$  referente a 6,30

ppm (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H4'); 6,35 ppm (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H, Ar-H2' e H6') em relação aos hidrogênios no anel aromático, os quais demonstram que não houve oxidação nesta subunidade. Os sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em 97,7 ppm (Ar-CH, 4'); 106,6 ppm (Ar-CH, 2' e 6'); 145,4 ppm (Ar-C, 1'); 160,8 ppm (Ar-CO, 3' e 5') confirmaram o padrão de substituição no anel aromático.

### 6.1.2 Obtenção do Intermediário 8-(3,5-Dimetóxilfenil)octil Metanosulfonato (LDT490Ms, 42)

Dispondo do LDT490 (41), este foi submetido à reação de interconversão do grupo hidroxila ao mesilato por meio de reação com cloreto de mesila, trietilamina em diclorometano anidro. 42 Apresentou Rf 0,71 (DCM), indicando a formação do derivado mesilato pela perda da interação da hidroxila com a sílica. As absorções em  $1354\text{ cm}^{-1}$  e em  $1175\text{ cm}^{-1}$  (Anexo 4, pág 106) no infravermelho, referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo  $\text{SO}_2$ , apontam à formação do derivado mesilato, confirmado pelos sinais em 2,99 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 5, pág 107) e 37,4 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 6, pág 108) característicos da presença do grupo metila do mesilato. O grupo metileno (C1) foi evidenciado como tripleto em 4,22 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 5, pág 107) e sinal em 70,3 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 6, pág 108). Os principais sinais em RMN e infravermelho para os derivados LDT490 (41) e LDT490Ms (42) estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4:** Principais sinais em RMN e no infravermelho para LDT490 (41) e LDT490Ms (42)



Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm, 300 MHz)						I.V. ( $\text{cm}^{-1}$ ) $\nu_{\text{OH/SO}_2}$
	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm, 755 MHz), $\text{CDCl}_3$						
	1'	2' e 6'	3' e 5'	4'	C1	OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
LDT490 (41)	---	6,35	---	6,30	3,62	---	3371
	145,4	106,6	160,8	97,7	63,1	---	
LDT490Ms (42)	---	6,34	---	6,30	4,21	2,99	1354
	145,3	106,6	160,8	97,7	70,3	37,4	1175

Fonte: Próprio autor.

### 6.1.3 Metodologia Geral de Obtenção dos Derivados-alvo

De posse do intermediário LDT490Ms (**42**), este foi submetido a reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ), utilizando diferentes aminas, na presença de trietilamina, em acetonitrila anidra, sob influência de radiação micro-ondas em forno convencional, variando de 5-10 minutos, à 70% de potência (630 W), fornecendo os derivados-alvo em rendimentos que variaram entre 49-88%. Algumas características destes compostos estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5:** Características dos derivados LDT491 (**43**), LDT492 (**44**), LDT493 (**45**), LDT495 (**46**), LDT496 (**47**), LDT501 (**48**), LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**), LDT505 (**52**), LDT506 (**53**) e LDT520 (**54**).

Composto	W	Fórmula Molecular	MM (g $\text{mol}^{-1}$ )	R (%)	R <sub>f</sub>
LDT491 ( <b>43</b> )	N-Piperidina	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub>	333,51	72	0,44 <sup>b</sup>
LDT492 ( <b>44</b> )	Morfolina	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	335,49	50	0,54 <sup>a</sup>
LDT493 ( <b>45</b> )	Tiomorfolina	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> S	351,55	55	0,61 <sup>a</sup>
LDT495 ( <b>46</b> )	Metilpiperazina	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	348,53	56	0,44 <sup>b</sup>
LDT496 ( <b>47</b> )	Acetilpiperazina	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	376,54	57	0,46 <sup>a</sup>
LDT501 ( <b>48</b> )	1-(Difenilmetil)piperazina	C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	500,72	88	0,46 <sup>a</sup>
LDT502 ( <b>49</b> )	Fenilpiperazina	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	410,60	87	0,41 <sup>b</sup>
LDT503 ( <b>50</b> )	2-Metóxfenilpiperazina	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	411,59	52	0,37 <sup>b</sup>
LDT504 ( <b>51</b> )	Pirimidilpiperazina	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	411,59	54	0,53 <sup>a</sup>
LDT505 ( <b>52</b> )	1-(2-piridil)piperazina	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	412,58	82	0,33 <sup>b</sup>
LDT506 ( <b>53</b> )	Pirrolidina	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub>	319,49	49	0,42 <sup>b</sup>
LDT520 ( <b>54</b> )	N-Benzil-N-etilamina	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	383,57	51	0,42 <sup>b</sup>

a – CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%; b – CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%

Fonte: Próprio autor.

O emprego da metodologia assistida por radiação micro-ondas, em forno doméstico, visando a síntese dos derivados de aminas primárias não permitiu a obtenção dos derivados LDT519 (**58**) e LDT522 (**59**), havendo recuperação do mesilato **42**. Este resultado indicou a necessidade de maior energia para conversão do mesilato aos derivados-alvo, uma vez que, a despeito do alinhamento dos dipolos pela assistência da radiação micro-ondas (SANSEVERINO, 2002), a energia atingida nas condições do experimento não foi suficiente. Desta forma, a metodologia adequada para refluxo em aquecimento convencional em banho de óleo e, a TEA foi substituída por carbonato de lítio, em função da temperatura do sistema, em torno de 90 °C. Desta forma, os derivados-alvo planejados a partir de aminas primárias, LDT519 (**58**) e LDT522 (**59**), foram obtidos em respectivos rendimentos de 74% e

42%. Os respectivos derivados aminoálcool LDT510 (**55**), LDT513 (**56**) e LDT516 (**57**), também foram obtidos nesta mesma condição.

De posse do derivado LDT522 (**59**), este foi adicionado à presença de trietilamina e iodeto de etila em acetonitrila anidra, sob agitação magnética à temperatura ambiente, fornecendo o derivado LDT523 (**62**) em rendimento de 49%. As características dos derivados supracitados são descritos na Tabela 6.

**Tabela 6:** Características dos derivados LDT510 (**55**), LDT513 (**56**), LDT516 (**57**), LDT519 (**58**), LDT522 (**59**) e LDT523 (**62**).

Composto	W	Fórmula Molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )	R (%)	R <sub>f</sub>
LDT510 ( <b>55</b> )	Piperidin-3-ol	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	349,51	89	0,40 <sup>b</sup>
LDT513 ( <b>56</b> )	Piperidin-4-ol	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	349,51	69	0,33 <sup>a</sup>
LDT516 ( <b>57</b> )	2-piperidinmetanol	C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub>	363,54	54	0,55 <sup>a</sup>
LDT519 ( <b>58</b> )	N-benzilamina	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>2</sub>	354,51	74	0,37 <sup>b</sup>
LDT522 ( <b>59</b> )	N-2-Metóxi benzilamina	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> NO <sub>3</sub>	384,54	42	0,48 <sup>b</sup>
LDT 523 ( <b>62</b> )	N-Etil-N-2-metóxi benzilamina	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	413,60	49	0,42

a CHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%; b – CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%

Fonte: Próprio autor.

Adicionalmente, os aminoálcoois LDT513 (**56**) e LDT516 (**57**) foram submetidos a reação de acetilação na presença de trietilamina e cloreto de acetila em diclorometano anidro, sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 24 horas, fornecendo os derivados acetilados LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**) em respectivos rendimentos de 79% e 47%. Algumas das características destes compostos estão descritas na Tabela 7.

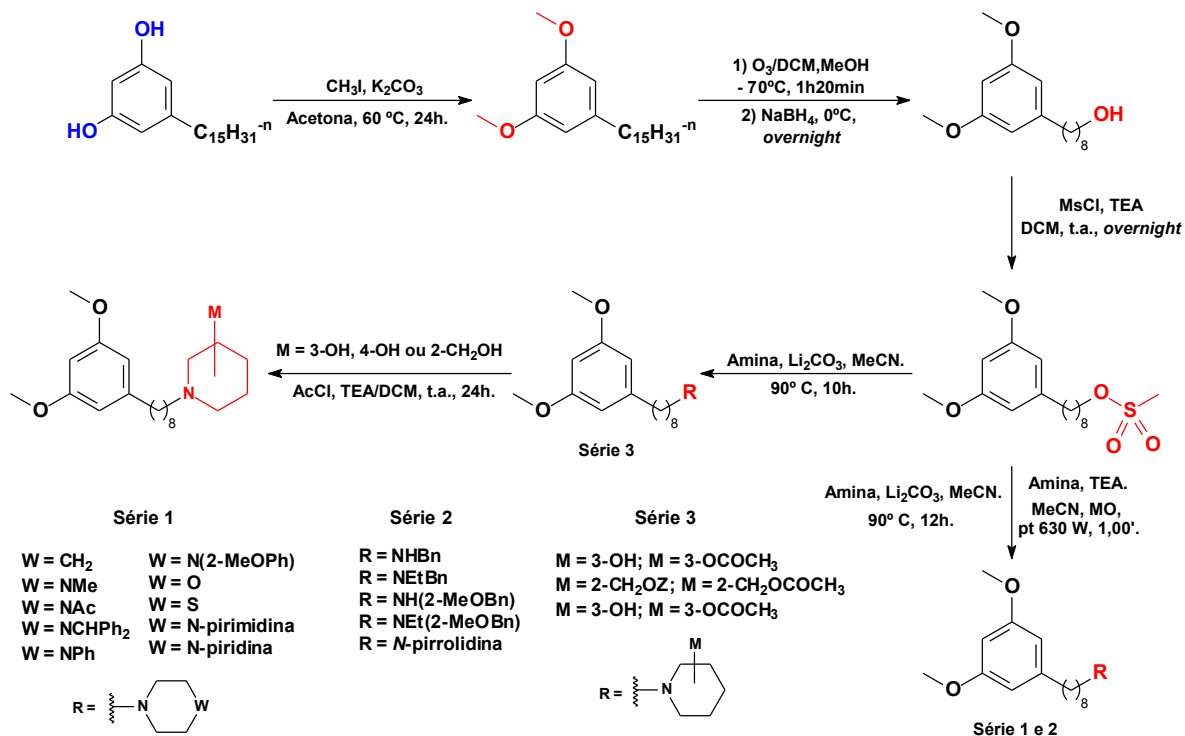
**Tabela 7:** Características dos derivados LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**).

Composto	W	Fórmula Molecular	MM (g mol <sup>-1</sup> )	R (%)	R <sub>f</sub>
LDT514 ( <b>60</b> )	Acetato de piperidin-4-ila	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub>	391,55	79	0,62 <sup>a</sup>
LDT517 ( <b>61</b> )	Acetato piperidin-2-ilmetila	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub>	405,58	47	0,71 <sup>a</sup>

aCHCl<sub>3</sub>:MeOH 5%; b – CHCl<sub>3</sub>:EtOH 5%

Fonte: Próprio autor.

A metodologia geral na obtenção destes compostos está ilustrada no Esquema 2.

**Esquema 2:** Condições reacionais e metodologia utilizada na obtenção dos derivados.

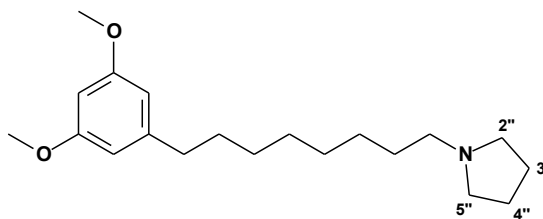
Fonte: Próprio autor.

## 6.1.4 Caracterização Espectroscópica dos Derivados-alvo

### 6.1.4.1 Derivado pirrolidínico

Para o derivado pirrolidínico LDT506 (**53**), em consequência da equivalência química concernente ao plano de simetria do anel pirrolidina, foram evidenciadas a presença de multiplete em 2,62 ppm em RMN <sup>1</sup>H (Anexo **38**, pág 140) e sinal 54,3 ppm em RMN <sup>13</sup>C (Anexo **39**, pág 141) para os metilenos C2 e C5, bem como multiplete em 1,84 ppm em RMN <sup>1</sup>H (Anexo **38**, pág 140) e sinal em 23,6 ppm em RMN <sup>13</sup>C (Anexo **39**, pág 141) para os metilenos em C3 e C4 (Tabela **8**).

**Tabela 8:** Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) para o derivado LDT506 (**53**).



Núcleos	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm) 300 MHz; $\text{CDCl}_3$	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm) 75 MHz; $\text{CDCl}_3$
<b>C2''</b>	2,62	54,3
<b>C3''</b>	1,84	23,6
<b>C4''</b>	1,84	23,6
<b>C5''</b>	2,62	54,3
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>N</b>	2,52	56,7

Fonte: Próprio autor.

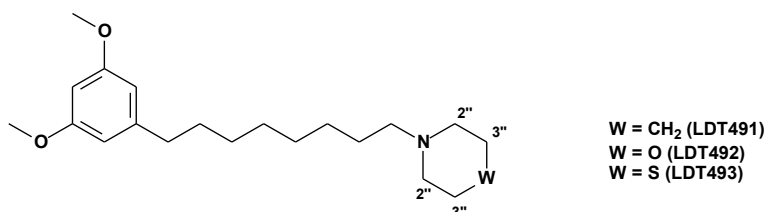
#### 6.1.4.2 Derivados bioisostéricos cíclicos

Os compostos LDT491 (**43**), LDT492 (**44**) e LDT493 (**45**), bioisostéricos clássicos do anel piperidina, apresentaram sinal característico referente ao grupo metileno diretamente ligado ao nitrogênio (C2''), na faixa de 2,43-2,72 ppm em RMN  $^1\text{H}$  [Anexos **8** (pág 110), **11** (pág 113) e **14** (pág 116)] e 53,8-55,1 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  [Anexos **9** (pág 111), **12** (pág 114) e **15** (pág 117)] respectivamente. Em consequência à presença de grupos isósteros na posição 4'', observa-se significativa influência sob os grupamentos metileno em C3'' do ciclo, sendo caracterizados como tripletos ou multipletos. Considerando a posição C3'' e C4'', LDT491 (**43**) apresentou multiplete em 1,57-1,65 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo **8**, pág 110) e sinal em 25,8 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo **9**, pág 111). Adicionalmente o sinal largo em 1,44 em RMN  $^1\text{H}$  e sinal em 24,4 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$ , caracterizam a presença do grupo metileno de LDT491 (**43**). Enquanto que o derivado LDT492 (**44**) apresentou tripleto em 3,73 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo **11**, pág 113) e sinal em 66,9 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo **12**, pág 114) referentes aos metileno da posição C3''. Para finalização desta série, o derivado LDT493 (**45**) apresentou os deslocamentos químicos referente



aos metilenos da posição C3'' pela evidencia dos sinais largo em 2,72 ppm em RMN <sup>1</sup>H (Anexo 14, pág 116) e 27,9 ppm em RMN <sup>13</sup>C (Anexo 15, pág 117).

**Tabela 9:** Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C - (δ, ppm) para os derivados LDT491 (43), LDT492 (44) e LDT493 (45).



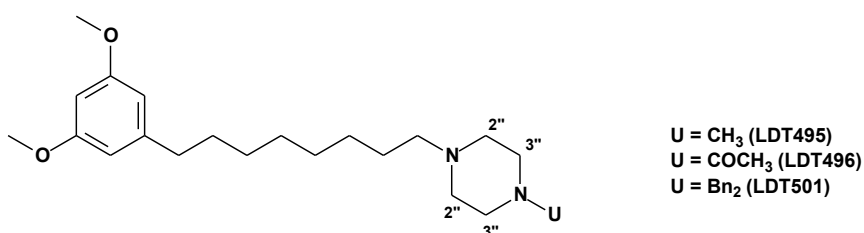
Núcleos	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm, 300 MHz <sup>a</sup> /500 MHz <sup>b</sup> ) RMN <sup>13</sup> C (δ, ppm, 75 MHz <sup>a</sup> /125 MHz <sup>b</sup> ), CDCl <sub>3</sub>					
	LDT491 (43) <sup>b</sup>		LDT492 (44) <sup>a</sup>		LDT493 (45) <sup>a</sup>	
<b>C2''</b>	2,43	54,6	2,46	53,8	2,72	55,1
<b>C3''</b>	1,57-1,65	25,8	3,73	66,9	2,72	27,9
<b>C4''</b>	1,44	24,4	---	---	---	---
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>N</b>	2,32	59,6	2,34	59,3	2,34-2,39	59,5

Fonte: Próprio autor.

#### 6.1.4.3 Derivados piperazínicos e arilpiperazínicos

Os derivados LDT495 (46), LDT496 (47), LDT501 (48), LDT502 (49), LDT503 (50), LDT504 (51) e LDT505 (52), referentes aos compostos das séries de piperazínico e arilpiperazínicos, apresentaram deslocamentos químicos típicos do anel piperazínico como tripletos, multipletos e sinais largos (PAVIA, LAMPMAN & KRIZ, 2006) representados nas Tabelas 8 e 9, concernentes aos grupamentos metilenos em C2'' e C3''. Os hidrogênios em C3'' sofrem influência de ressonância, do grupamento carbonila ou pela presença do anel aromático, os quais estão conjugados ao nitrogênio N4''. A presença de simpleto em 2,27 ppm em RMN <sup>1</sup>H (Anexo 17, pág 119) e adicionalmente o sinal de 46,0 ppm em RMN <sup>13</sup>C (Anexo 18, pág 120) referentes ao grupo metila ligado a N4'', caracteriza o substituinte *N*-metilpiperazina do derivado LDT495 (46), juntamente com os resultados supracitados que corroboram por sua caracterização. O derivado LDT496 (47) apresentou sinal em 169,0 ppm, em RMN <sup>13</sup>C (Anexo 21, pág 123), referente a carbonila.

**Tabela 10:** Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm) para os derivados LDT495 (**46**), LDT496 (**47**) e LDT501 (**48**).



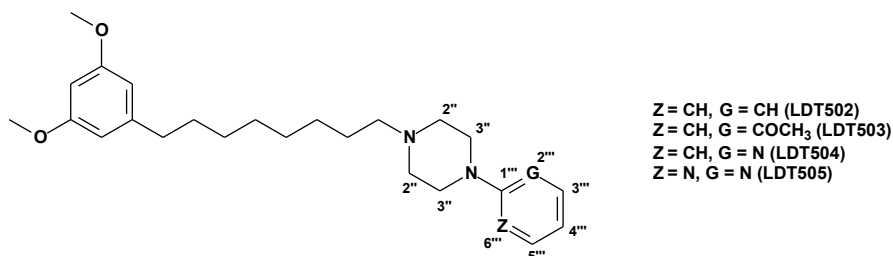
Núcleo	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm, 300 MHz <sup>a</sup> /500 MHz <sup>b</sup> )					
	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm, 75 MHz <sup>a</sup> /125 MHz <sup>b</sup> ), CDCl <sub>3</sub>					
	LDT495 ( <b>46</b> ) <sup>a</sup>		LDT496 ( <b>47</b> ) <sup>a</sup>		LDT501 ( <b>48</b> ) <sup>a</sup>	
<b>C2''</b>	2,48-2,53	53,2	6,60-6,66	41,4-46,3	2,48-2,56	53,6
<b>C3''</b>	2,48-2,53	55,1	3,47-3,62	52,9-53,4	2,48-2,56	51,9
<b>NCH<sub>3</sub></b>	2,27	46,0	---	---	---	---
<b>COCH<sub>3</sub></b>	---	---	2,07	21,4	---	---
<b>COCH<sub>3</sub></b>	---	---	---	169,0	---	---
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>N</b>	1,46-1,59	58,8	2,34	58,7	2,36	58,9
<b>1'''</b>	---	---	---	---	---	142,9
<b>2'''</b>	---	---	---	---	7,41-7,44	127,1
<b>3'''</b>	---	---	---	---	7,24-7,29	128,1
<b>4'''</b>	---	---	---	---	7,15-7,20	128,6
<b>5'''</b>	---	---	---	---	7,24-7,29	128,1
<b>6'''</b>	---	---	---	---	7,41-7,44	127,1

Fonte: Próprio autor.

Os derivados arilpiperazínicos LDT501 (**48**), LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**) e LDT505 (**52**) foram caracterizados pela presença de sinais na região de aromáticos como tripletos, dubletos ou multipletos, representados na Tabela 9/10. O derivado LDT503 (**50**) apresentou simpleto em 3,86 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo 29, pág 131) e 55,5 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 30, pág 132) referente ao grupo metoxila da porção aromática ligada ao anel piperazínico. O grupo metoxila do composto LDT503 (**50**) apresentou influência relevante nos carbonos da posição 2''' de aromáticos, em relação à mesma posição para o composto LDT502 (**49**), onde foi possível observar o seu deslocamento para campo baixo e deslocamento para campo alto do carbono quaternário 1''', apresentando sinal em 116,2 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 27, pág 129) para **49** e 152,4 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo 30, pág 132) para LDT503 (**50**). O composto LDT502 (**49**), devido sua equivalência química, apresentou os mesmos sinais de hidrogênios da região de aromáticos em 2''' e 6'''.

assim também para os hidrogênios em 3''' e 5''', e para o hidrogênio em 4'''. O mesmo comportamento foi observado para os carbonos nestas mesmas posições.

**Tabela 11:** Dados de deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm) para os derivados LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**) e LDT505 (**52**).



Núcleo	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm, 300 MHz <sup>a</sup> /500 MHz <sup>b</sup> ) RMN <sup>13</sup> C (δ, ppm, 75 MHz <sup>a</sup> /125 MHz <sup>b</sup> ), CDCl <sub>3</sub>							
	LDT502 ( <b>49</b> ) <sup>a</sup>		LDT503 ( <b>50</b> ) <sup>b</sup>		LDT504 ( <b>51</b> ) <sup>a</sup>		LDT505 ( <b>52</b> ) <sup>a</sup>	
<b>C2''</b>	2,65	49,1	2,27	50,5	2,52-2,61	42,2	2,51- 2,55	43,6
<b>C3''</b>	3,25	53,4	3,14	53,6	3,58	53,2	3,87	53,2
<b>Ar''COCH<sub>3</sub></b>	---	---	3,86	55,5	---	---	---	---
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C H<sub>2</sub>N</b>	2,43	58,9	2,44	59,0	2,40	59,0	2,39	59,0
<b>1'''</b>	---	151,4	---	141,4	---	159,6	---	161,8
<b>2'''</b>	6,84-6,96	116,2	---	152,4	---	---	---	---
<b>3'''</b>	7,25-7,30	129,2	6,85-7,02	111,3	8,18-8,20	148,1	8,29	157,8
<b>4'''</b>	6,84-6,96	119,9	6,85-7,02	123,1	6,60-6,66	107,2	6,47	110,0
<b>5'''</b>	7,25-7,30	129,2	6,85-7,02	121,1	7,44-7,50	137,6	8,29	157,8
<b>6'''</b>	6,84-6,96	116,2	6,85-7,02	118,4	6,60-6,66	113,5	---	---

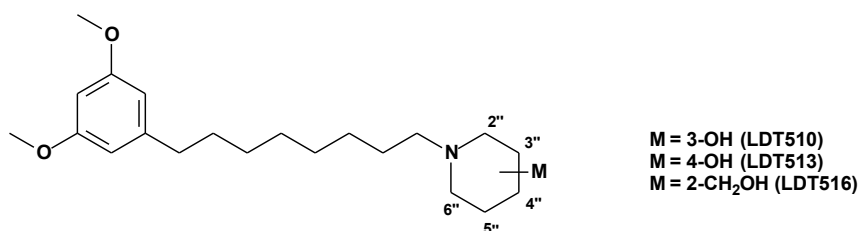
Fonte: Próprio autor.

Os heteroaromáticos LDT504 (**51**) e LDT505 (**52**) apresentaram deslocamentos químicos para campo alto nos carbonos 3''' e 5''' em RMN <sup>13</sup>C (em relação ao LDT502 (**49**)). O derivado LDT496 (**47**) foi caracterizado pela presença da absorção da ligação C=O no infravermelho em 1647 cm<sup>-1</sup> (Anexo **19**, pág 121), sinal em 169,0 ppm em RMN <sup>13</sup>C (Anexo **21**, pág 123) referente à carbonila, e adicionalmente pelo simpleto dos hidrogênios do grupo metila em 2,07 ppm RMN <sup>1</sup>H (Anexo **20**, pág 122) e 21,4 ppm RMN <sup>13</sup>C (Anexo **21**, pág 123) para o LDT496 (**47**).

## 6.1.4.4 Derivados piperidínicos substituídos

Os derivados piperidínicos LDT510 (**55**), LDT513 (**56**), LDT514 (**60**), LDT516 (**57**) e LDT517 (**61**) [Anexo **41** (pág 143), **44** (pág 146), **47** (pág 149), **50** (pág 152) e **53** (pág 155)] RMN  $^1\text{H}$  e [Anexo **42** (pág 144), **45** (pág 147), **48** (pág 150), **51** (pág 153) e **54** (pág 156)] RMN  $^{13}\text{C}$ , cuja a presença de sinais característicos de metilidenos e metilenos (PAVIA, LAMPMAN & KRIZ, 2006), caracterizam o anel piperidina representados nas Tabelas **10** e **11**. Adicionalmente, os derivados hidroxilados LDT510 (**55**), LDT513 (**56**), e LDT516 (**57**) foram caracterizados pelas bandas de absorção no infravermelho em  $3370\text{ cm}^{-1}$  (Anexo **40**, pág 142),  $3162\text{ cm}^{-1}$  (Anexo **43**, pág 145) e  $3399\text{ cm}^{-1}$  (Anexo **49**, pág 151) confirmando a presença do grupo hidroxila.

**Tabela 12:** Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  - ( $\delta$ , ppm) para os derivados LDT510 (**55**), LDT513 (**56**) e LDT516 (**57**).



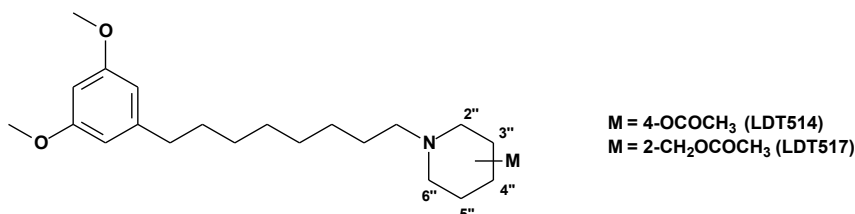
Núcleos	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm, 300 MHz <sup>a</sup> /500 MHz <sup>b</sup> )		RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm, 75 MHz <sup>a</sup> /125 MHz <sup>b</sup> ), CDCl <sub>3</sub>				
			LDT510 ( <b>55</b> ) <sup>a</sup>		LDT513 ( <b>56</b> ) <sup>b</sup>		LDT516 ( <b>57</b> ) <sup>a</sup>
<b>C2''</b>	2,32	60,6	2,29	51,3	2,68-2,78	53,3	
<b>C3''</b>	3,77	66,4	1,58-1,62	34,6	1,52-1,72	27,3	
<b>C4''</b>	1,44-1,61	32,1	3,68	---	1,30	23,5	
<b>C5''</b>	1,44-1,61	21,9	1,58-1,62	34,6	1,39-1,49	24,3	
<b>C6''</b>	1,44-1,61	53,8	2,10	51,3	2,95-3,02	60,8	
<b>NCHCH<sub>2</sub>OH</b>	---	---	---	---	3,45 e 3,73	62,2	
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>N</b>	2,42	58,8	2,77	58,9	2,34-2,43	50,9	

Fonte: Próprio autor.

Os derivados acetilados LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**) foram ainda caracterizados pela presença de bandas C=O no infravermelho em  $1734\text{ cm}^{-1}$  (Anexo **46**, pág 148) para LDT514 (**60**), e  $1740\text{ cm}^{-1}$  (Anexo **52**, pág 154) para LDT517 (**61**), confirmados no RMN  $^{13}\text{C}$  em 170,7 ppm e 171,4 ppm [Anexo **48** (pág 150) e **54** (pág 156)]. A presença de simpletos na faixa de 2,04 a 2,07 ppm em RMN

$^1\text{H}$  [Anexo 47 (pág 149) e 53 (pág 155)] e sinais entre 21,2 e 21,5 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  referentes à metila do grupo acetila corrobora para a caracterização do LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**) respectivamente (Tabela 13).

**Tabela 13:** Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  - ( $\delta$ , ppm) para os derivados LDT514 (**60**) e LDT517 (**61**).



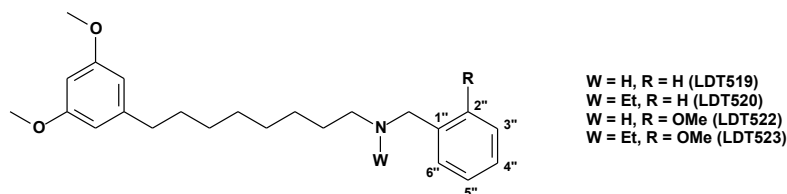
Núcleos	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm, 500 MHz) RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm, 125 MHz), $\text{CDCl}_3$			
	LDT514 ( <b>60</b> )		LDT517 ( <b>61</b> )	
<b>C2''</b>	2,34	50,8	4,08-4,11	52,2
<b>C3''</b>	1,92	30,6	1,42-1,59	29,7
<b>C4''</b>	4,77	---	1,42-1,59	23,5
<b>C5''</b>	1,58	30,6	1,42-1,59	25,4
<b>C6''</b>	2,26	50,8	2,24 a 2,51	54,5
<b>OCOCH<sub>3</sub></b>	2,04	21,5	2,07	21,2
<b>OCOCH<sub>3</sub></b>	---	170,7	---	171,4
<b>NCHCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub></b>	---	---	2,85 a 4,20	65,6
<b>Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>N</b>	2,74	58,7	2,62-2,68	58,9

Fonte: Próprio autor.

#### 6.1.4.5 Derivados benzilamínicos

Os derivados benzilamínicos LDT519 (**58**), LDT520 (**54**), LDT522 (**59**) e LDT523 (**62**) foram caracterizados pela presença de simpletos em 3,80 ppm, 3,59 ppm, 3,81 ppm e 4,27 em RMN  $^1\text{H}$  [Anexos 56 (pág 158), 59 (pág 161), 62 (pág 164) e 65 (pág 167)] e sinais em RMN  $^{13}\text{C}$  em 54,2 ppm, 58,2 ppm, 49,2 ppm e 52,3 ppm (Anexos 57 (pág 159), 60 (pág 162), 63 (pág 165) e 66 (pág 168)] referentes ao grupo metileno benzílico (Tabela 14)

**Tabela 14:** Dados de deslocamentos químicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  - ( $\delta$ , ppm) para os derivados LDT519 (**58**), LDT520 (**54**), LDT522 (**59**) e LDT523 (**62**).



Núcleos	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ , ppm, 75 MHz), $\text{CDCl}_3$							
	RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ , ppm, 300 MHz)							
	LDT519 ( <b>58</b> )		LDT520 ( <b>54</b> )		LDT522 ( <b>59</b> )		LDT523 ( <b>62</b> )	
$\text{NCH}_2\text{Ar}'$	3,80	54,2	3,59	58,2	3,81	49,2	4,27	52,3
$\text{NCH}_2\text{CH}_3$	---	---	2,50-2,58	47,4	---	---	2,90-3,32	48,1
$\text{NCH}_2\text{CH}_3$	---	---	1,06	11,8	---	---	1,48	9,17
$\text{Ar}'\text{OCH}_3$	---	---	---	---	3,84	55,4	3,92	56,1
$\text{Ar}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}$	2,63	49,6	2,44	55,4	1,58-1,62	49,2	2,90-3,32	50,8
<b>1''</b>	---	140,6	---	129,1	---	127,9	---	116,6
<b>2''</b>	7,34	128,3	7,24-7,37	129,1	---	157,8	---	158,2
<b>3''</b>	7,33	128,5	7,24-7,37	128,3	6,85-6,95	110,4	6,95	111,2
<b>4''</b>	7,27	127,0	7,24-7,37	126,9	7,22-7,27	130,2	7,60-7,63	133,4
<b>5''</b>	7,33	128,5	7,24-7,37	128,3	6,85-6,95	120,6	7,01	121,4
<b>6''</b>	7,34	128,3	7,24-7,37	129,1	7,22-7,27	128,5	7,39-7,45	132,2

Fonte: Próprio autor.

A presença do grupo metoxila nos derivados LDT522 (**59**) e LDT523 (**62**) foi confirmada pela presença de respectivos simpletos em 3,84 ppm e 3,92 ppm em RMN  $^1\text{H}$  [Anexos **62** (pág 164) e **65** (pág 167)] e sinais em 55,4 ppm e 56,1 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexos **63** (pág 165) e **66** (pág 168)] para os compostos supracitados. A presença dos grupos etila no nitrogênio terciário foi evidenciada por meio da presença de multipletos em 2,50-2,58 ppm e do tripleto em 1,06 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo **59**, pág 161) e sinais em 11,8 e 47,4 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo **60**, (pág 162) para o LDT520 (**54**) e os multipletos em 2,90-3,32 ppm e o tripleto em 1,48 ppm em RMN  $^1\text{H}$  (Anexo **65**, pág 167) bem como sinais em 9,1 e 48,0 ppm em RMN  $^{13}\text{C}$  (Anexo **66**, pág 168) para o derivado LDT523 (**62**) (Tabela **14**).

## 6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

### 6.2.1 Relações Estrutura Química-Atividade Anticolinesterásica

O padrão molecular apresenta-se como descrito no planejamento estrutural (pág 35) tendo o cardol (**1**) como arcabouço estrutural para modificações químicas-estruturais visando as interações encontradas em subunidades farmacofóricas amínicas e subunidades auxofóricas aromáticas contendo aceptores de ligação de hidrogênio, adicionalmente conectadas por espaçador com oito metilenos (7,70 Å). A subunidade auxofórica contendo o grupo 3,5-metóxfenilenila, semelhante ao padrão 3,4-dimetóxiaromático do donepezil (**3**), foi mantida em todos os compostos a partir da dimetilação das duas hidroxilas fenólicas do cardol (**1**). A subunidade planejada a partir da similaridade entre a acetilcolina, foi explorada por estratégias de modificação molecular e.g. bioisosterismo clássico de anéis, restrição e liberdade conformacional e adição de outros atributos de reconhecimento molecular, visando avaliar a modulação do perfil desejado na busca do melhor ligante da série. O espaçador obtido com base neste planejamento apresenta comprimento de 7,70 Å, possuindo oito unidades metilênicas com característica hidrofóbica semelhante ao dímero da tacrina (**40**) (7,65 Å) e variação isostérica clássica entre o nitrogênio e o metileno na posição benzílica. De acordo com os objetivos iniciais do trabalho, a avaliação do perfil farmacológico dos compostos-alvo, quanto à atividade anticolinesterásica em modelos experimentais *in vitro*, foi realizada e os resultados obtidos descritos a seguir, foram agrupados de acordo com as características estruturais dos compostos, visando inferir considerações detalhadas em relação à estrutura-atividade destes.

#### 6.2.1.1 Derivado pirrolidínico

O derivado pirrolidínico LDT506 (**53**) apresentou atividade inibitória de 70%, e  $IC_{50}$  9,1  $\mu$ M, com atividade similar ao homólogo piperidínico LDT491 (**43**) ( $IC_{50}$  7,2

$\mu\text{M}$ ). Os resultados reforçam a contribuição hidrofóbica na atividade, onde fatores conformacionais nestes derivados homocíclicos parecem não influenciar o acesso do nitrogênio catiônico a resíduos complementares.

#### 6.2.1.2 Derivados bioisostéricos cíclicos

Todos os derivados bioisostéricos cíclicos apresentaram inibição significativa maior que 50% à concentração de 100  $\mu\text{M}$ , onde o derivado LDT491 (**43**) exibiu maior percentual de inibição (92%,  $\text{IC}_{50}$  7,2  $\mu\text{M}$ ) quando comparado a seus bioisostéricos LDT492 (**44**, 58%) e LDT493 (**45**, 62%). A presença do átomo de oxigênio, caracterizando atributo como ALH na posição 4'' do **44**, levou à diminuição da atividade inibitória em relação ao **43**, onde acredita-se que o aumento da densidade eletrônica e/ou a presença de um grupo ALH não favorece o reconhecimento molecular pela AChE. Assim também como a contribuição hidrofóbica do átomo de enxofre em **45**, ainda que ligeiramente melhor que o perfil do oxianálogo, não contribui para a inibição da AChE como **43**. Uma das possibilidades de interpretação deste resultado é que, tanto a exposição ao ar quanto no sistema fisiológico, o enxofre pode estar sendo oxidado ao seu sulfóxido, levando à existência de um dipolo e conferindo contribuição de ALH, o que afeta reconhecimento de **45** de forma similar a **44**. Sendo assim, pode-se racionalizar a importância da contribuição hidrofóbica nestes derivados para reconhecimento da AChE quando comparado à presença de dipolos e ALH nesta posição, o que também sugere a baixa interação ou mesmo inexistência de reconhecimento do tipo dipolo-dipolo, quer pela cadeia lateral ou *backbone*, ou íon-dipolo. Vale salientar a possibilidade de efeitos ocasionados pelas peculiares conformações em sistemas heterocíclicos bem como a influência de átomos eletronegativos no RM.



### 6.2.1.3 Derivados piperazínicos e arilpiperazínicos

De uma maneira geral, os derivados arilpiperazínicos LDT501 (**48**), LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**) e LDT505 (**52**) não apresentaram atividade inibitória superior que 50% a 30  $\mu$ M. No planejamento estrutural, esperava-se que a introdução de grupos aromáticos na posição *N4* da subunidade farmacofórica poderia ocasionar o aumento do perfil de atividade devido ao RM pelo subsítio aromático (Phe331 e Trp84) da AChE. Entretanto, a introdução dos grupos aromáticos nos derivados LDT502 (**49**), LDT503 (**50**), LDT504 (**51**) e LDT505 (**52**), independente da presença de aceptores de ligação de hidrogênio, levou à perda significativa da atividade inibitória, com percentual máximo de cerca de 30% em um contexto geral. Os dados apontam que estes aromáticos restritos à ligação em *N4*, e sujeitos apenas às variações conformacionais do anel de 6 membros, podem interferir no acesso ao sítio de interação do cátion por meio de impedimento estérico ou ainda interagir em outra região da enzima, que não implica em reforço da atividade.

O estudo dos derivados dicatiônicos, LDT495 (**46**) e LDT501 (**48**), reforça esta tendência, o derivado *N4*-metil LDT495 (**46**) apresentou melhor perfil inibitório a 100  $\mu$ M, concentração maior do que 30  $\mu$ M, como observado em LDT501 (**48**). Neste sentido, a presença do grupo *N*-benzidríla favorece a ideia de que grupos aromáticos não reforçam a interação no sítio aromático da AChE, também em comparação aos outros derivados com substituintes aromáticos.

A presença de ALH, como anteriormente mencionados, indica que estes atributos em arilpiperazinas não favorecem o RM pela AChE. Desta forma, os perfis inibitórios para os derivados em 2-metóxfenilpiperazina (LDT503, **50**), piridina (LDT504, **51**) e pirimidina (LDT505, **52**) são praticamente idênticos entre si e quando comparados ao derivado fenilpiperazina não substituído LDT502 (**49**).

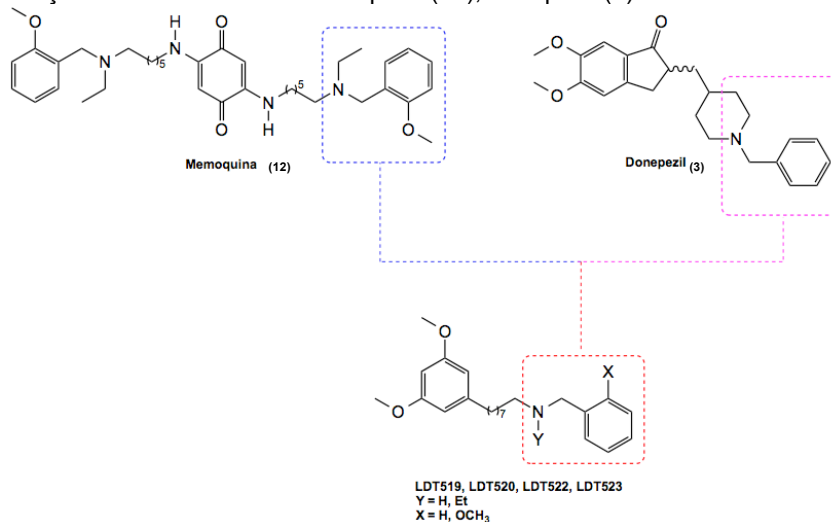
#### 6.2.1.4 Derivados piperidínicos substituídos

O único composto desta série já testado, LDT516 (**57**), com  $IC_{50}$  10,2  $\mu$ M, apresenta grupo metileno-hidroxila na posição 2 do anel piperidínico, e mostrou perfil semelhante ao derivado LDT491 (**43**, 7,2  $\mu$ M). Os derivados desta série ainda estão sendo avaliados quanto seu perfil anticolinesterásico, onde este dado preliminar nos permite racionalizar que a presença de grupos ALH e DLH nesta posição são tolerados.

#### 6.2.1.5 Derivados benzilamínicos

Os derivados benzilamínicos possuem liberdade conformacional do grupo catiônico, diferindo dos outros derivados. Na subunidade farmacofórica desses compostos, foi explorado o padrão observado na subunidade farmacofórica do donepezil (**3**) e da memoquina (**12**) com modificações na posição 2 do anel aromático (Figura 18).

**Figura 18:** Relação estrutural entre a memoquina (**12**), donepezil (**3**) e os derivados benzilamínicos.

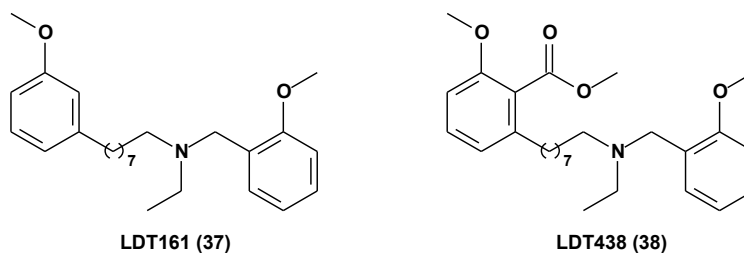


Fonte: Próprio autor.

O derivado LDT523 (**62**), que traz a subunidade similar à encontrada na memoquina (**12**), apresentou a menor atividade dentre todos os derivados avaliados nesta série ( $IC_{50}$  75,3  $\mu$ M), contrariando o resultado esperado de acordo com os

análogos LDT161 (**37**,  $IC_{50}$  6,6  $\mu$ M) e LDT438 (**38**,  $IC_{50}$  4,4  $\mu$ M) sintetizados a partir do cardanol (**34**) e ácido ancárdico (**33**), considerando a mesma subunidade farmacofórica. O derivado **62** foi reavaliado, em função de sua solubilidade, e os novos resultados apontam para  $IC_{50}$  15,3  $\mu$ M (CASTRO, N. G., 2014 - Comunicação verbal).

Figura 19: Derivados LDT161 (**37**) e LDT438 (**38**).



Fonte: Próprio Autor.

O derivado LDT522 (**59**), que difere de **62** pela ausência do grupo *N*-etil, apresentou  $IC_{50}$  18,9  $\mu$ M. Este dado sugere que a presença aminas secundárias também são bem reconhecidas pela AChE, sendo que a presença de hidrogênio influencia de forma positiva a solubilidade destes compostos para os ensaios frente à AChE.

Por sua vez, LDT520 (**54**) com  $IC_{50}$  27,3  $\mu$ M, é caracterizado pela ausência do grupo metoxila na posição 2 do anel aromático, o qual parece ter ligeira, mas não significativa, influência na atividade anticolinesterásica. Estes dados nos leva a considerar a importância de ALH oxigenado nesta região bem como a contribuição eletrônica ao anel aromático para interação com resíduos aromáticos complementares. Podemos ainda sugerir a participação de efeito *orto* provocado pelo grupamento metoxila em favor de um arranjo conformacional que beneficia o reconhecimento molecular pela AChE.

O derivado LDT519 (**58**) com  $IC_{50}$  13,8  $\mu$ M, em cujo os grupamento *N*-etil e *orto*-metoxila estão ausentes, apresentou a melhor atividade dos compostos desta série. Quando comparados LDT520 (**54**,  $IC_{50}$  27,3  $\mu$ M) com LDT519 (**58**,  $IC_{50}$  13,8  $\mu$ M), os dados sugerem a importância da amina secundária para o perfil de atividade, independente da presença do grupo hidroxila, o que pode estar associada a menor impedimento estérico e/ou reforço de ligação de hidrogênio por solvatação com as moléculas de água do meio, o que reflete na solubilidade dos compostos.

Por sua vez, utilizando os dados preliminares, LDT522 (**59**,  $IC_{50}$  18,9  $\mu$ M) apresentou melhor atividade inibitória em comparação ao LDT523 (**62**) cerca de 4 vezes. Esses derivados distinguem-se pela ausência do grupamento *N*-etila em LDT522 (**59**), onde a melhora do perfil inibitório pode estar relacionada à solvatação por moléculas de água do meio ou pela ocorrência de impedimento estérico pelo grupo etila. Outro aspecto relevante que pode estar relacionado ao perfil anticolinesterásico destes compostos seria a introdução de efeitos conformacionais adicionais pela presença simultânea dos grupos *N*-etil e *orto*-metoxila.



## 7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

---

Considerando a etapa de síntese orgânica foram sintetizados dois intermediários chave, LDT490 (**41**, 76%) e LDT490Ms (**42**, 80%), e vinte compostos, em rendimentos globais que variaram entre 4,6% a 9,7%. A metodologia sintética empregada na obtenção dos derivados mostrou-se eficaz utilizando o cardol (**1**) como arcabouço estrutural. Os procedimentos sintéticos envolveram reações clássicas como: O-alkilação, clivagem oxidativa, redução com hidretos metálicos, mesilação e substituição nucleofílica bimolecular por meio de aquecimento convencional ou radiação micro-ondas. Estes são considerados métodos simples, o que permitiu a obtenção de novos derivados, que apresentaram baixa complexidade estrutural e foram capazes de atuar sobre alvos biológicos. A caracterização estrutural dos intermediários e derivados-alvo por meio de métodos espectroscópicos de análise IV, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  permitiram ratificar a obtenção dos compostos planejados neste trabalho.

Os ensaios dos derivados-alvo frente à AChE de *E. electricus* demonstraram a capacidade de inibição da enzima em percentuais que variaram de 10% a 92%. Para os compostos com percentual maior que 50%, tanto a 30  $\mu\text{M}$  quanto a 100  $\mu\text{M}$ , foram determinadas, para alguns derivados,  $\text{IC}_{50}$  que variaram de 7,2  $\mu\text{M}$  a 75,3  $\mu\text{M}$ , enquanto novas determinações estão em andamento.

Os resultados revelaram a variação do perfil anticolinesterásico para bioisostéricos cíclicos, cujo percentual variou de 62% a 92%, com destaque para LDT491 (**43**) como melhor composto ( $\text{IC}_{50}$  7,2  $\mu\text{M}$ ). Para os derivados da série de piperazínico e arilpiperazínicos a inibição da AChE variou entre 16% a 29% a 30  $\mu\text{M}$ , com o único da série com %I > 50%, LDT495 (**46**, 64%) a 100  $\mu\text{M}$ . O perfil anticolinesterásico similar encontrado para os derivados piperidínicos LDT491 (**43**,  $\text{IC}_{50}$  de 7,2  $\mu\text{M}$ ) e LDT516 (**57**,  $\text{IC}_{50}$  10,2  $\mu\text{M}$ ), indica que a presença de grupos polares na posição 2 do anel piperidínico é suportada. Para os derivados benzilamínicos os valores de  $\text{IC}_{50}$  variaram entre 13,8 a 75,3  $\mu\text{M}$ , sendo o LDT519 (**58**) o melhor da série, foi observada a tendência do melhor reconhecimento de aminas secundárias na subunidade farmacofórica.

Para a série de derivados piperazínicos e arilpiperazínicos, com a presença de substituintes na posição *N4* do anel piperazínico, os resultados indicaram a modulação negativa da atividade inibitória, menor que 50%, em face da presença de substituintes aromáticos, tanto considerando sistemas monocatiônico e dicatiônico, onde LDT495 (**46**) destacou-se com 64% de inibição da AChE.

Os resultados preliminares permitiram identificar os derivados LDT491 (**43**, IC<sub>50</sub> de 7,2 µM), LDT506 (**53**, IC<sub>50</sub> de 9,1 µM), LDT516 (**57**, IC<sub>50</sub> 10,2 µM) e LDT519 (**58**, IC<sub>50</sub> 13,8 µM) como os melhores perfis até o momento. O arcabouço molecular baseado no cardol (**1**) demonstrou-se estruturalmente viável no desenvolvimento de iAChE, o que agrega valor e interesses nos derivados do LCC como matéria prima de baixo custo e fácil acesso no desenvolvimento de substância biologicamente ativas.

A finalização da avaliação farmacológica dos compostos com percentual de inibição maior que 50% faz-se necessária para melhor racionalização dos resultados e estabelecimento de relações estrutura-atividade. Adicionalmente, estudos de modelagem molecular e a avaliação frente a AChE, BuChE bem como da atividade antiagregante βA induzida pela própria AChE, constituem perspectivas do trabalho na validação do planejamento estrutural de inibidores desta classe.





## 8 REFERÊNCIAS

---

ANAND, R.; GILL, Kiran D.; MAHDI, Abbas A. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. **Neuropharmacology: Synaptic Basis of Neurodegenerative Disorders**, Vol. 76, Part A, January 2014, p. 27–50.

ANDRADE, Juliana M. M.; FASOLO, Daniel. Polyphenol Antioxidants from Natural Sources and Contribution to Health Promotion. In: WATSON, Ronald Ross; PREEDY, Victor R.; ZIBADI, Sherma (Ed.). **Polyphenols in Human Health and Disease**. New York: Elsevier, 2014. Cap. 20. p. 253–265. (Volume 1).

ANDRADE, Teresinha J. A. S.; et al. Antioxidant properties and chemical composition of technical Cashew Nut Shell Liquid (tCNSL). **Food Chemistry**, Vol. 126, Issue 3, June 2011, p. 1044–1048.

ARCE, Fernando T.; et al. Structure–Function Studies of Amyloid Pores in Alzheimer's Disease as a Case Example of Neurodegenerative Diseases. In: UVERSKY, Vladimir; LYUBCHENKO Yuri (Ed.). **Bio-nanoimaging**. New York: Elsevier, 2014. Cap. 36, p. 397–408. (Volume 1).

AYTON, Scott; LEI, Peng; BUSH, Ashley I. Metallostasis in Alzheimer's disease. **Free Radical Biology and Medicine**, Vol. 62, September 2013, p. 76–89.

BACK, Marcus; et al. Design, synthesis and SAR of potent statine-based BACE-1 inhibitors: Exploration of P1 phenoxy and benzyloxy residues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Vol. 16, Issue 21, November 2008, p. 9471–9486.

BERTRAM, Lars; TANZI, Rudolph E. The Genetics of Alzheimer's Disease. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. San Diego: Elsevier, 2012. Cap. 3, p. 79–100. (Volume 107).

BOLOGNESI, Maria L.; CAVALLI, A.; MELCHIORRE, C. Memoquin: a multitarget directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer's disease. **Neurotherapeutics**, Vol. 6, 2009, p. 152-162.

BOLOGNESI, Maria L.; et al. Multi-target-directed drug design strategy: from a dual binding site acetylcholinesterase inhibitor to a trifunctional compound against Alzheimer's disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 50, 2007, p. 6446-6449.

BOLOGNESI, Maria L.; et al. Synthesis of monomeric derivatives to probe memoquin's bivalent interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 54, 2011, p. 8299-8304.

BONDA, David J.; et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: A possibility for prevention. **Neuropharmacology**, Vol. 59, Issues 4–5, September–October 2010, p. 290–294.

BRASIL. Ibge. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Org.). **Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade BRASIL: CENSO. 2010.**

Disponível em:

<<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/default.php?cod1=0&cod2;=&cod3;=&frm=piramide>>. Acesso em: 15 abr. 2014.

CARLIER, P. R.; et al. Potent easily synthesized huperzine A-tacrine hybrid acetylcholinesterase inhibitors. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. Vol. 9, 1999, p. 2335-2338.

CASTRO, Newton G.; et al. CNS-selective noncompetitive cholinesterase inhibitors derived from the natural piperidine alkaloid (-)-spectaline. **European Journal of Pharmacology**, Vol. 580, Issue 3, February 2008, p. 339–349.

CHAUHAN, Neelilma B.; SANDOVAL, Jimena. Amelioration of early cognitive deficits by aged garlic extract in Alzheimer's transgenic mice. **Phytotherapy Research**, Vol. 21, Issue 7, July 2007, p. 629–640.

CHENG, Xiaofang; et al. The role of synaptic activity in the regulation of amyloid beta levels in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, Vol. 35, Issue 6, June 2014, p. 1217–1232.

CHESSER, Adrienne S.; PRITCHARD, Susanne M.; JOHNSON, Gail V. W. Tau clearance mechanisms and their possible role in the pathogenesis of Alzheimer disease. **Frontiers in neurology**, Vol 4, Article 122, September 2013, p. 1-12.

CONTESTABILE, Antonio. The history of the cholinergic hypothesis. **Behavioural Brain Research**, Vol. 221, Issue 2, August 2011, p. 334–340.

COUGHLAN, Christine M.; BREEN, Kieran C. Factors influencing the processing and function of the amyloid $\beta$  precursor protein—a potential therapeutic target in Alzheimer's disease? **Pharmacology & Therapeutics**, Vol. 86, 2000, p. 111–144.

CRAIG, Laura A.; HONG, Nancy S.; MCDONALD, Robert J. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Vol. 35, 2011, p. 1397–1409.

DRIVER, Jane A.; ZHOU, Xiao Z.; LU Kun P. Regulation of Protein Conformation by Pin1 Offers Novel Disease Mechanisms and Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease. **Discovery Medicine**, Vol. 17, Issue 92, February 2014, p. 93-99.

DUARTE, Ana I.; MOREIRA, Paula I.; OLIVEIRA, Catarina R. Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone. **Journal of Aging Research**, Vol. 2012, Article ID 384017, 2012, 21 pages.

DUARTE, Susan H.; et al. Exploration of Brazilian biodiversity and selection of a new oleaginous yeast strain cultivated in raw glycerol. **Bioresource Technology**, Vol. 138, June 2013, p. 377–381.

FANG, Lei; et al. Design, synthesis and biological evaluation of D-ring opened galantamine analogs as multifunctional anti-Alzheimer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 76, April 2014, p. 376–386.

FERNANDES, Viviane C. A. **Síntese e avaliação farmacológica de novos inibidores AChE planejados a partir do ácido anacárdico**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

FINDEIS, Mark A. The role of amyloid  $\beta$  peptide 42 in Alzheimer's disease. **Pharmacology & Therapeutics**, Vol.116, 2007, p. 266–286.

FRANZ, Katherine J. Clawing back: broadening the notion of metal chelators in medicine. **Current Opinion in Chemical Biology**, Vol. 17, Issue 2, April 2013, p. 143–149.

GAETA, Alessandra; et al. Synthesis, physical–chemical characterisation and biological evaluation of novel 2-amido-3-hydroxypyridin-4(1H)-ones: Iron chelators with the potential for treating Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Vol. 19, Issue 3, February 2011, p. 1285–1297.

GONG, Eun J.; et al. Morin attenuates tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK3 $\beta$ . **Neurobiology of Disease**, Vol. 44, Issue 2, November 2011, p. 223–230.

GOLDE, Todd E.; et al.  $\gamma$ -Secretase inhibitors and modulators. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Biomembranes**, Vol. 1828, Issue 12, December 2013, p. 2898–2907.

GREENOUGH, Mark A.; CAMAKARIS, James; BUSH, Ashley I. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, Vol. 62, Issue 5, April 2013, p. 540–555.

GROSSBERG, George T. Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Getting On and Staying On. **Current Therapeutic Research**, Vol. 64, Issue 4, April 2003, p. 216-235.

HALL, Adrian; PATEL, Toshal R.  $\gamma$ -Secretase Modulators: Current Status and Future Directions. In: LAWTON, G.; WITTY, D. R. (Ed.). **Progress in Medicinal Chemistry**, San Diego: Elsevier, 2014, Cap. 3, p. 101–145 (Volume 53).

HERNANDEZ, Felix; et al. GSK3: A possible link between beta amyloid peptide and tau protein. **Experimental Neurology**, Vol. 223, 2010, p. 322–325.

HOOPER, Claudie; KILLICK, Richard; LOVESTONE, Simon. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **Journal of neurochemistry**. Vol. 104, 2008, p. 1433-1439.

HUGHES, Lynne; GUTHRIE, Spencer. Operationalization of Global Alzheimer's Disease Trials. In: BAIRU, Menghis; WEINER, Michael (Ed.). **Global Clinical Trials for Alzheimer's Disease: Design, Implementation, and Standardization**, San Diego: Elsevier, 2014, Cap. 10, p. 159–177.

IMAHORI, Kazutomo. The biochemical study on the etiology of Alzheimer's disease. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**, Vol. 86, Ser. B 86, January 2010, p.54-61.

IMTIAZ, Bushra; et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. **Biochemical Pharmacology**, Vol. 88, Issue 4, April 2014, p. 661–670.

IQBAL, K.; GRUNDKE-IQBAL, I. Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. **J Cell Mol Med**, Vol. 12, Issue 1, 2008, p., 38-55.

KANDIMALLA, R. J. L.; et al. CSF p-Tau levels in the prediction of Alzheimer's disease. **Biology Open** 2, 1119–1124 doi: 10.1242/bio.20135447 Received 14th May 2013

KOZUBEK, A.; et al. Natural amphiphilic phenols as bioactive compounds. **Cell. Mol. Biol. Lett.**, Vol. 6, 2001, p. 351–355.

KUBO, I.; et al. Antitumor agents from the cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice. **J. Agric. Food Chem.** Vol. 41, 1993, p. 1012–1015.

KUROSUMI, Motonori; et al. Novel Notch-sparing  $\gamma$ -secretase inhibitors derived from a peroxisome proliferator-activated receptor agonist library. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 20, Issue 17, September 2010, p. 5282–5285.

KWON, Y. E.; et al. Synthesis, in vitro assays, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and A $\beta$  1-42 aggregation for Alzheimer's disease therapeutics. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. Vol. 15, 2007, p. 6596-6607.

LEMES, L. F. N. **Síntese e avaliação farmacológica de novos inibidores da AChE planejados a partir do cardanol candidatos ao tratamento de Alzheimer**. 2013. 225p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Saúde. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

LEON, Rafael; GARCIA, Antonio G.; CONTELLES, José M. Recent advances in the multitarget-directed ligands approach for the treatment of Alzheimer's disease. **Medicinal Research Reviews**. Vol. 33, Issue 1, January 2013, p.139–189.

LESNE, Sylvain E. Breaking the Code of Amyloid- $\beta$  Oligomers. **International Journal of Cell Biology**, Vol. 2013, Article ID 950783, 2013, 6 pages.

LIU, Peng; et al. 4-Oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxamides as BACE-1 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 79, May 2014, p. 413–421.

LOPES, L. C. (Brasil). Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (Org.). **Doença de Alzheimer: Prevenção e Tratamento: Projeto Diretrizes**. 2011.

Disponível em:

<[http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca\\_de\\_alzheimer-prevencao\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf)>. Acesso em: 17 abr. 2014.

LUBISCH, Wilfried; et al. Benzoylalanine-derived ketoamides carrying vinylbenzyl amino residues: discovery of potent water-soluble calpain inhibitors with oral bioavailability. **J. Med. Chem.**, Vol. 46, 2003, p. 2404–2412.

LUCATELLI, Juliana F.; et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Rev Psiq Clín.**, Vol 36, Issue 1, 2009, p. 25-30.

MACIOTTA, S.; MEREGALLI, M.; TORRENTE, Y. The involvement of microRNAs in neurodegenerative diseases. **Front. Cell. Neurosci.**, Vol. 7, Issue 265. 2013, 17 pages.

MANCUSO, Cesare; et al. Natural substances and Alzheimer's disease: From preclinical studies to evidence based medicine. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease**, Vol. 1822, Issue 5, May 2012, p. 616–624.

MANDEL, Silvia; et al. Iron dysregulation in Alzheimer's disease: Multimodal brain permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents. **Progress in Neurobiology**, Vol. 82, Issue 6, August 2007, p. 348–360.

MAZZETTO, Selma E.; LOMONACO, Diego; MELE, Giuseppe. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. **Quim. Nova**, Vol. 32, No. 3, 2009, p. 732-741.

MECOCCI, Patrizia; POLIDORI, Maria C. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease**, Vol. 1822, Issue 5, May 2012, p. 631–638.

MONTE, Suzanne M. Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, Vol. 9, 2012, p. 35-66.

MOREIRA, Paula I.; et al. The key role of oxidative stress in alzheimer's disease. In: QURESHI, G. Ali.; PARVEZ S. Hassan (Ed.). **Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders**. San Diego: Elsevier, 2007, Cap. 12, p. 267–281.

MUFSON, E. J.; COUNTS, S. E.; PEREZ, S. E. Cholinergic Systems in Aging and Alzheimer's Disease: Neurotrophic Molecular Analysis. **Encyclopedia of Behavioral Neuroscience**, 2010, p. 249–256.

MUKHERJEE, P. K.; et al. Lead finding for acetyl cholinesterase inhibitors from natural origin: Structure activity relationship and scope. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, Vol. 11, Issue 3, March 2011, p. 247-262.

NAJ, Adam C.; CARNEY, Regina M.; HAHN, Susan E. Genetics of Alzheimer Disease. In: RIMOIN, David L.; REED, E. Pyeritz; KORF, Bruce (Ed.). **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics**, San Diego: Elsevier, 2013, Cap. 111, p. 1–20.

NGANDU, Tiia; MANGIALASCHE, Francesca; KIVIPELTO, Miia. The Epidemiology and Prevention of Alzheimer's Disease and Projected Burden of Disease. In: BAIRU Menhis; WEINER, Michael (Ed.). **Global Clinical Trials for Alzheimer's Disease: Design, Implementation, and Standardization**, San Diego: Elsevier, 2014, Cap.1, p. 3-20.

NIKKEL, Arthur L.; The novel calpain inhibitor A-705253 prevents stress-induced tau hyperphosphorylation in vitro and in vivo. **Neuropharmacology**, Vol. 63, Issue 4, September 2012, p. 606–612.

NYGAARD, Haakon B. Current and Emerging Therapies for Alzheimer's Disease. **Clinical Therapeutics**, Vol. 35, Issue 10, October 2013, p. 1480–1489.

OLIVEIRA, Micheline S. C.; et al. Antioxidant, larvicidal and antiacetylcholinesterase activities of cashew nut shell liquid constituents. **Acta Tropica**, Vol. 117, Issue 3, March 2011, p. 165–170.



ONO Kenjiro; et al. Anti-amyloidogenic effects of antioxidants: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease**, Vol. 1762, Issue 6, June 2006, p. 575–586.

OSET-GASQUE, María J.; et al. Toxicological and pharmacological evaluation, antioxidant, ADMET and molecular modeling of selected racemic chromenotacrine {11-amino-12-aryl-8,9,10,12-tetrahydro-7H-chromeno[2,3-b]quinolin-3-ols} for the potential prevention and treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 74, March 2014, p. 491–501.

PÁKÁSKI, Magdolna; KÁLMÁN, János. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. **Neurochem. Int.** Vol. 53, Issue 5, November 2008, p. 103–111.

PARK, So-Young. Potential therapeutic agents against Alzheimer's disease from natural sources. **Archives of Pharmacal Research**, Volume 33, Issue 10, October 2010, p. 1589-1609.

PATEL, Rajesh N.; BANDYOPADHYAY, Santanu; GANESH, Anuradda. Economic appraisal of supercritical fluid extraction of refined cashew nut shell liquid. **Journal of Chromatography A**, Vol. 1124, Issues 1–2, August 2006, p. 130–138.

PAULA, A. A. N.; et al. Electronic structure calculations toward new potentially AChE inhibitors. **Chemical Physics Letters**, Vol. 446, 200, p. 304-308.

PAULA, A. A. N.; et al. New potential AChE inhibitor candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 44, 2009, p. 3754-3759.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. (tradução Pedro Barros e revisão técnica Paulo Sergio Santos), *Introdução a Espectroscopia*, 2006.

PITHADIA, Amit S.; LIM, Mi H. Metal-associated amyloid- $\beta$  species in Alzheimer's disease. **Current Opinion in Chemical Biology**, Vol. 16, Issues 1–2, April 2012, p. 67–73.

POMARA, Nunzio; et al. Prospective strategies for cholinergic interventions in Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Vol. 10, Issues 3–5, 1986, p. 553–569.

PRVULOVIC, D.; HAMPEL, H.; PANTEL J. Galantamine for Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, Vol. 6, Issue 3, March 2010, p. 345-354.

PUNDIR, Chandra S.; CHAUHAN, Nidhi. Acetylcholinesterase inhibition-based biosensors for pesticide determination: A review. **Analytical Biochemistry**, Vol. 429, Issue 1, October 2012, p. 19–31.

QUINTANILLA, Rodrigo A.; ORELLANA, Juan A.; BERNHARDI, Rommy V. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. **Archives of Medical Research**, Vol. 43, Issue 8, November 2012, p. 632–644.

RAY, B.; CHAUHAN, Neelilma B.; LAHIRI, D. K. The "Aged Garlic Extract" (AGE) and One of its Active Ingredients S-Allyl-LCysteine (SAC) as Potential Preventive and Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease (AD). **Current Medicinal Chemistry**, Vol. 12, Issue 22, 2011, p. 3306-3313.

RAYMOND, A. N.; et al. Design and synthesis of hydroxyethylamine (HEA) BACE-1 inhibitors: Prime side chromane-containing inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 23, Issue 16, 15 August 2013, p. 4674–4679.

RAZZAGHI-ASL, Nima; et al. Design and synthesis of novel 3,5-bis-N-(aryl/heteroaryl) carbamoyl-4-aryl-1,4-dihydropyridines as small molecule BACE-1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Vol. 21, Issue 22, November 2013, p. 6893–6909.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, Vol. 88, Issue 4, April 2014, p. 640–651.

ROBBINS, Stanley L.; KUMAR, Vinay; COLLINS, Tucker; COTRAN, Ramzi S. **Robbins patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, c2000. xvi, 1251 p. ISBN 9788527105912

ROCHA, Juliana A.; PIVATO, Leandro S. Doenças neurodegenerativas. **Uningá Review**, Vol. 2. No. 4, 2010, p. 90-100.

SANSEVERINO, Antonio Manziolillo. Microondas em síntese orgânica. **Quím. Nova**, São Paulo, Vol. 25, n. 4, 2002.

SANTOS, Maria L.; MAGALHAES, Gouvan C. Utilization of cashew nut Shell liquid from *Anacardium occidentale* as starting material for organic synthesis: a novel route to lasiodiplodin from cardols. **J Braz Chem Soc**. Vol. 10, 1999, p. 13-20.

SHAO, D.; et al. Synthesis and evaluation of the tacrine-E2020 hybrids as acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimers disease. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. Vol. 14, 2004, p. 4639-4642.

SHENG, R.; et al. Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indananone and aurone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 44, 2009, p. 7-17.

SILVA, T., et al., Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: From natural products to drug prototypes. **Ageing Res. Rev.**, Vol. 15, May 2014, p. 116-145.

SINGH, Manjinder; et al. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 70, 2013, p. 165-188.

SOLDANO, Alessia; HASSAN, Bassem A. Beyond pathology: APP, brain development and Alzheimer's disease. **Current Opinion in Neurobiology**, Vol. 27, August 2014, p. 61–67.

SORRENTINO, Pierpaolo; et al. The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, Vol. 588, 2014, p. 641–652.

STAHL, E. **Thin-Layer Chromatography, A Laboratory Handbook**. 2. ed. New York: Springer, 1969.

STASIUK, Maria; BARTOSIEWICZ, Dominika; KOZUBEC, Arkadiusz. Inhibitory effect of some natural and semisynthetic phenolic lipids upon acetylcholinesterase activity. **Food Chemistry**, Vol. 108, Issue 3, 1 June 2008, p. 996–1001.

SWOMLEY Aaron M.; et al. Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: Evidence based on proteomics studies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease**, 2013.

TAYEB, Haythum O.; et al. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. **Pharmacology & Therapeutics**, Vol. 134, Issue 1, April 2012, p. 8–25.

TOCCO, Graziella; et al. PEG-immobilization of cardol and soluble polymer-supported synthesis of some cardol–coumarin derivatives: Preliminary evaluation of their inhibitory activity on mushroom tyrosinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 19, Issue 1, January 2009, p. 36–39.

TOLOSA, E.,; et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. **Mov. Disord.** Vol. 4, April 2014, p. 470-478.

TONG, Fan; et al. Effects of anticholinesterases on catalysis and induced conformational change of the peripheral anionic site of murine acetylcholinesterase. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, Vol. 106, Issue 3, July 2013, p. 79–84.

TELL, Volkmar; HILGEROTH, Andreas. Recent developments of protein kinase inhibitors as potential AD therapeutics. **Front. Cell. Neurosci.**, Vol. 7, November 2013.

TIIMAN, Ann; PALUMAA, Peep; TOUGU, Vello. The missing link in the amyloid cascade of Alzheimer's disease – Metal ions. **Neurochemistry International**, Vol. 62, Issue 4, March 2013, p. 367–378.

TREVISAN, M. T. S.; et al. Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity. **Food and Chemical Toxicology**, Vol. 44, Issue 2, February 2006, p. 188–197.

TROUNG, Anh P.; et al. Improving the permeability of the hydroxyethylamine BACE-1 inhibitors: Structure–activity relationship of P2' substituents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol. 20, Issue 16, 15 August 2010, p. 4789–4794.

TUMIATTI, V.; et al. Structure-activity relationships of acetylcholinesterase noncovalent inhibitors based on a polyamine backbone. Further investigation on the inner spacer. **Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 51, 2008, p. 7308-7312.

VALENCIA, Estela Y.; CHAMBERGO, Felipe S. Mini-review: Brazilian fungi diversity for biomass degradation. **Fungal Genetics and Biology**, Vol. 60, November 2013, p. 9–18.

VAN BEEK, Arenda H. E. A.; CLAASSEN, Jurgen A. H. R. The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, Vol. 221, 2011, p. 537–542.

VIEGAS, Cláudio J.; et al. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Vol. 13, Issue 13, July 2005, p. 4184–4190.

VILATELA, María A.; LÓPEZ, Marisol L.; GÓMEZ, Petra Y. Genetics of Alzheimer's Disease. **Archives of Medical Research**, Vol. 43, Issue 8, November 2012, p. 622–631.

VILES, John H. Metal ions and amyloid fiber formation in neurodegenerative diseases. Copper, zinc and iron in Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases. **Coordination Chemistry Reviews**, Vol. 256, Issues 19–20, October 2012, p. 2271–2284.

WALSH, Dominic M; TELOW, David B. Alzheimer's Disease and the Amyloid  $\beta$ -Protein. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, Vol. 107, 2012.

WANG, Xinglong; et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease**, 2013.

WILLIAMS, Philip; SORRIBAS, Analia; HOWES, Melaine-Jayne R. Natural products as a source of Alzheimer's drug leads. **Nat. Prod. Rep.**, Vo. 28, 2011, p. 48-77.

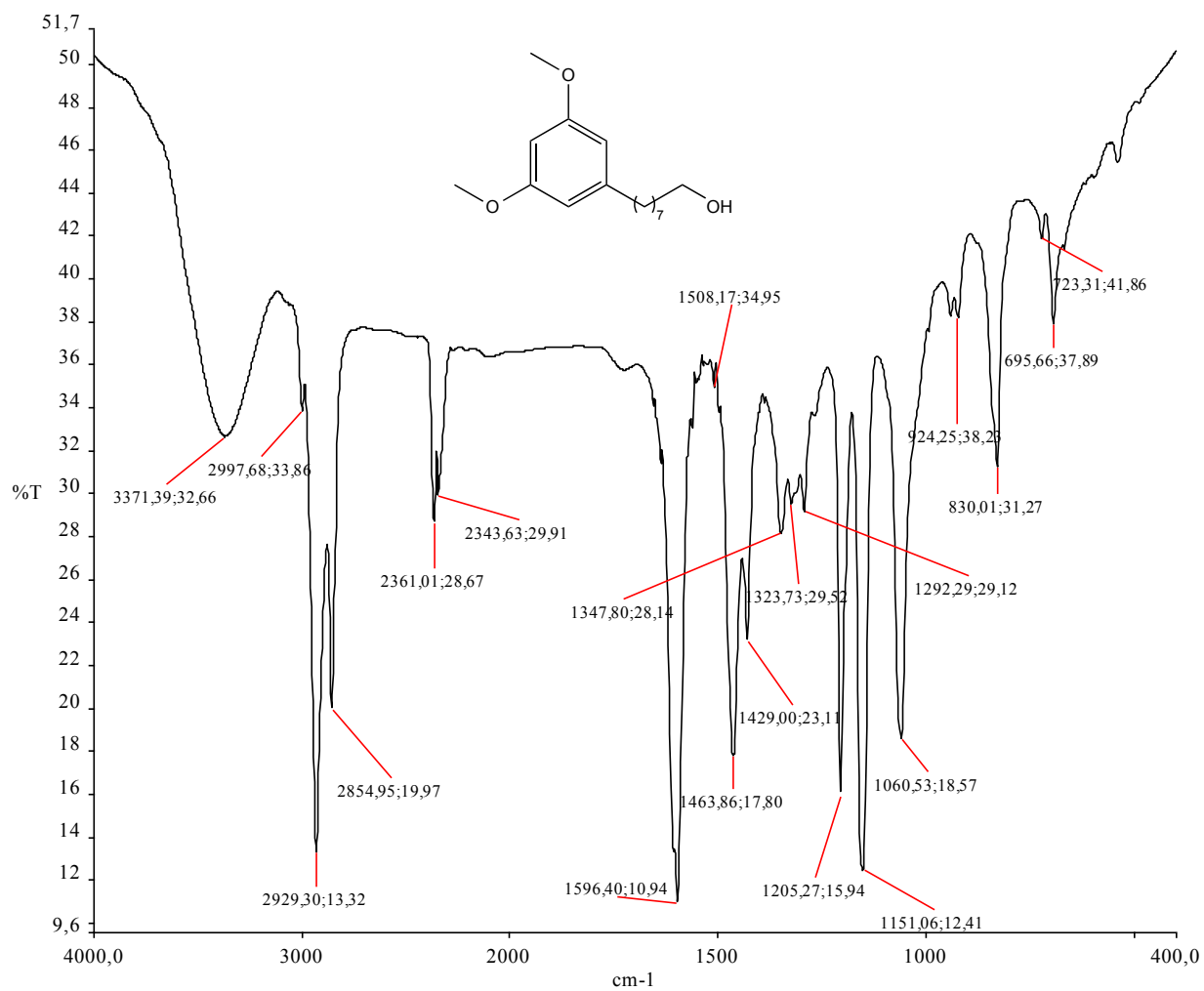
YAN, J.; et al. Rational design and synthesis of highly potent anti-acetylcholinesterase activity huperzine A derivatives. **Biorg Med Chem**, Vol.17, Issue 19, 2009, p. 6937-6941.

YE, Q.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Benzisoxazolyl-4-indolylmaleimides as Potent, Selective Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ . **Molecules**, Vol. 18, 2013, p. 5498-5516.

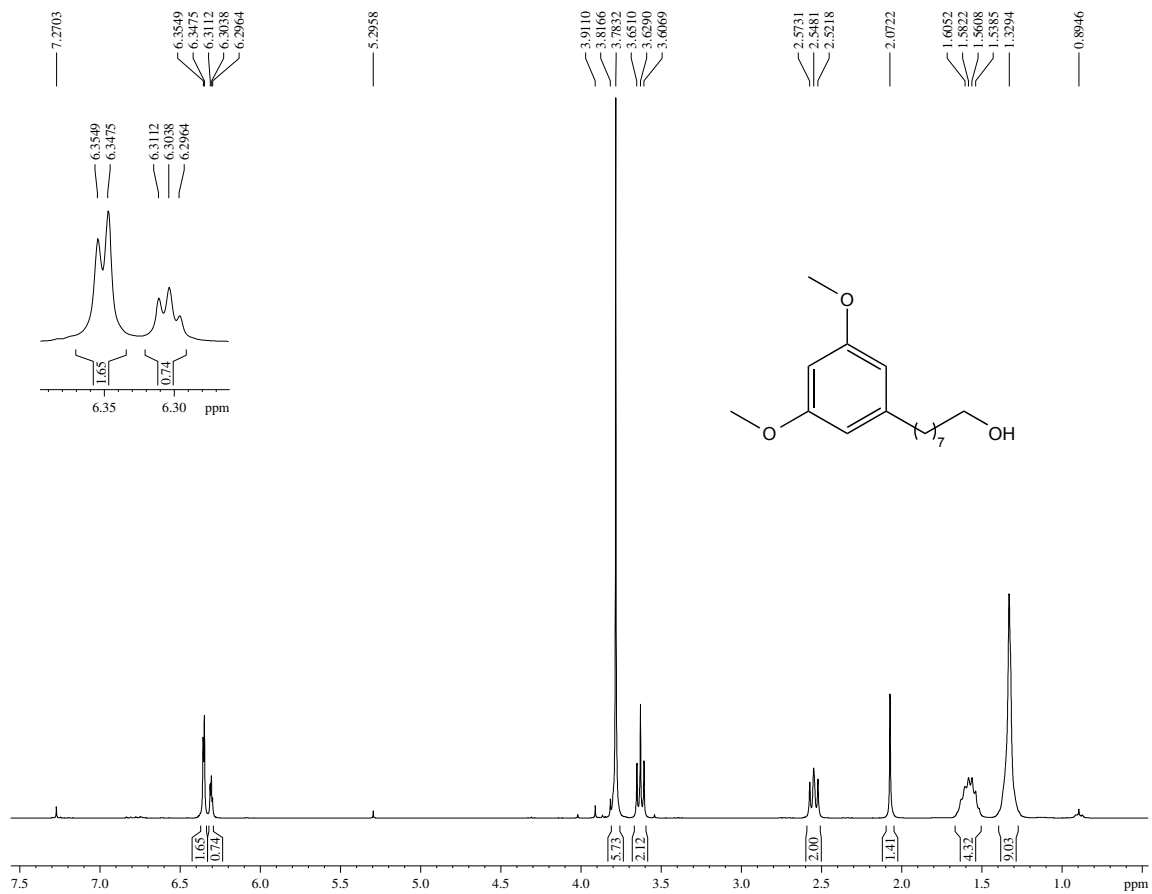
YULIANA, Maria; TRAN-THI, Ngoc Y.; JU, Yi-Hsu. Effect of extraction methods on characteristic and composition of Indonesian cashew nut shell liquid. **Industrial Crops and Products**, Vol. 35, Issue 1, January 2012, p. 230–236.

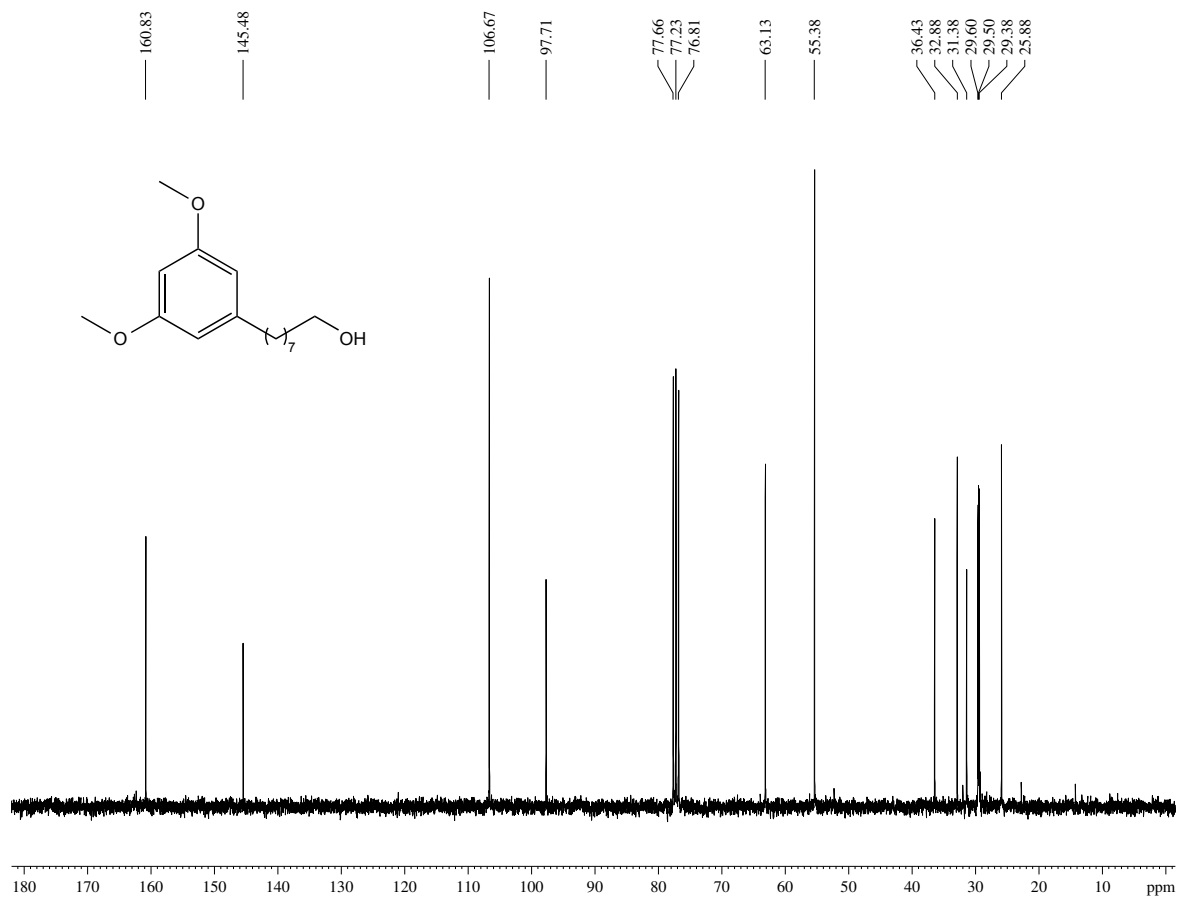
ZATTA, Paolo; et al. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. **Trends in Pharmacological Sciences**, Vol. 30, Issue 7, July 2009, p. 346–355.



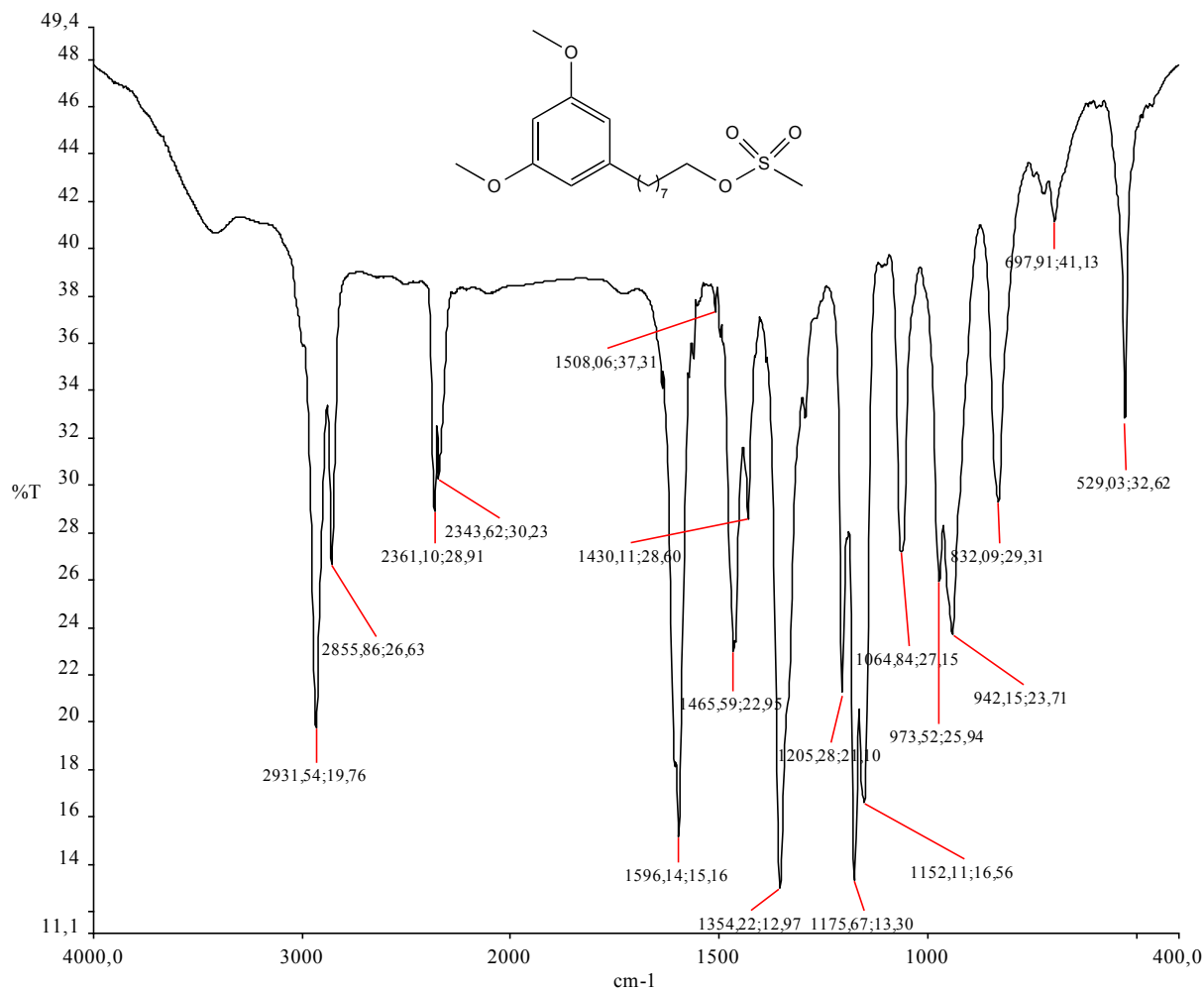
**ANEXO 1 – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 8-(3,5-dimetóxfenil)octan-1-ol (LDT490, 41)**



ANEXO 2 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicfenil)octan-1-ol (LDT490, **41**)

**ANEXO 3 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxifenil)octan-1-ol (LDT490, **41**)**

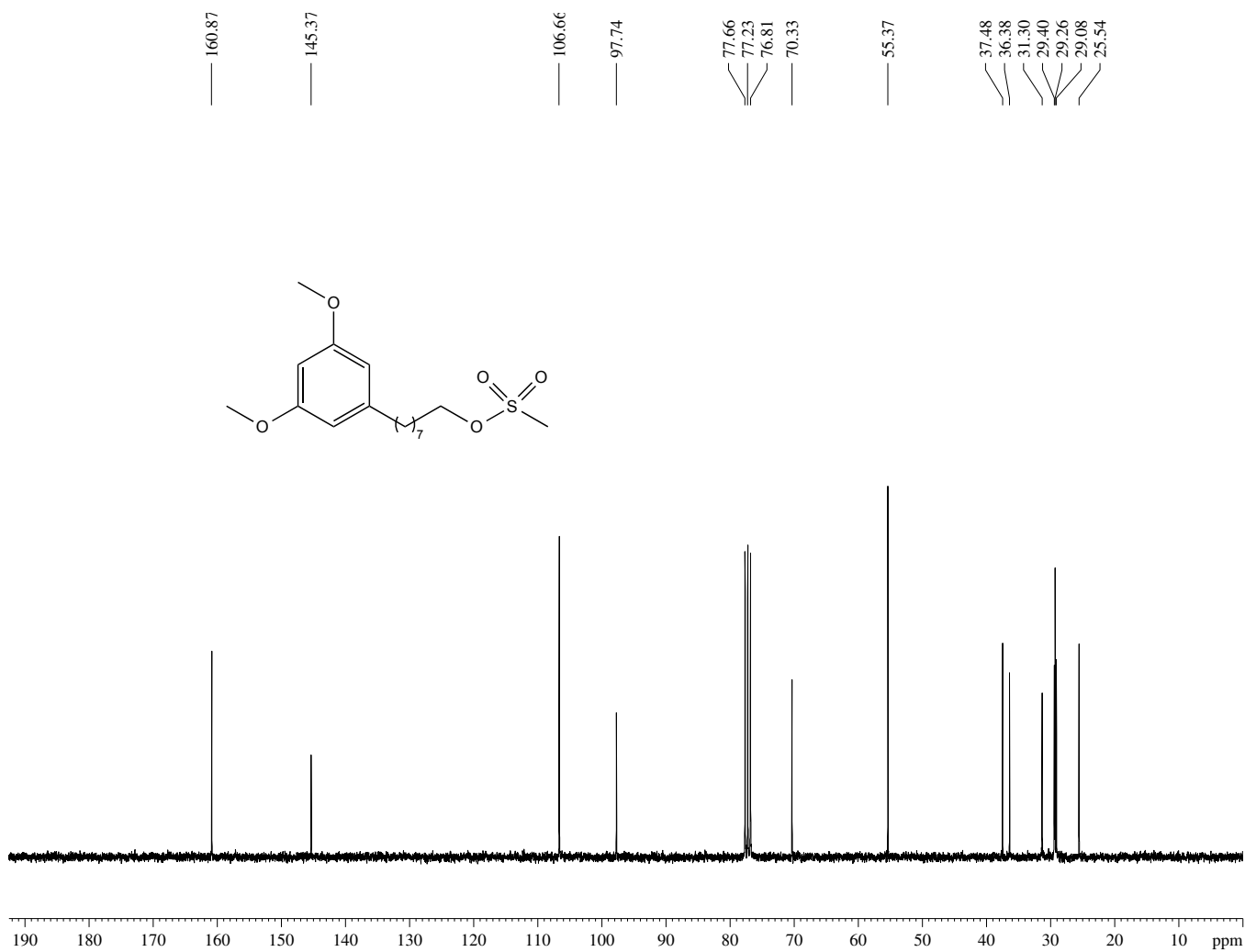
**ANEXO 4** – Espectro de Infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 8-(3,5-dimetóxi)octil metanosulfonato (LDT490Ms, **42**)



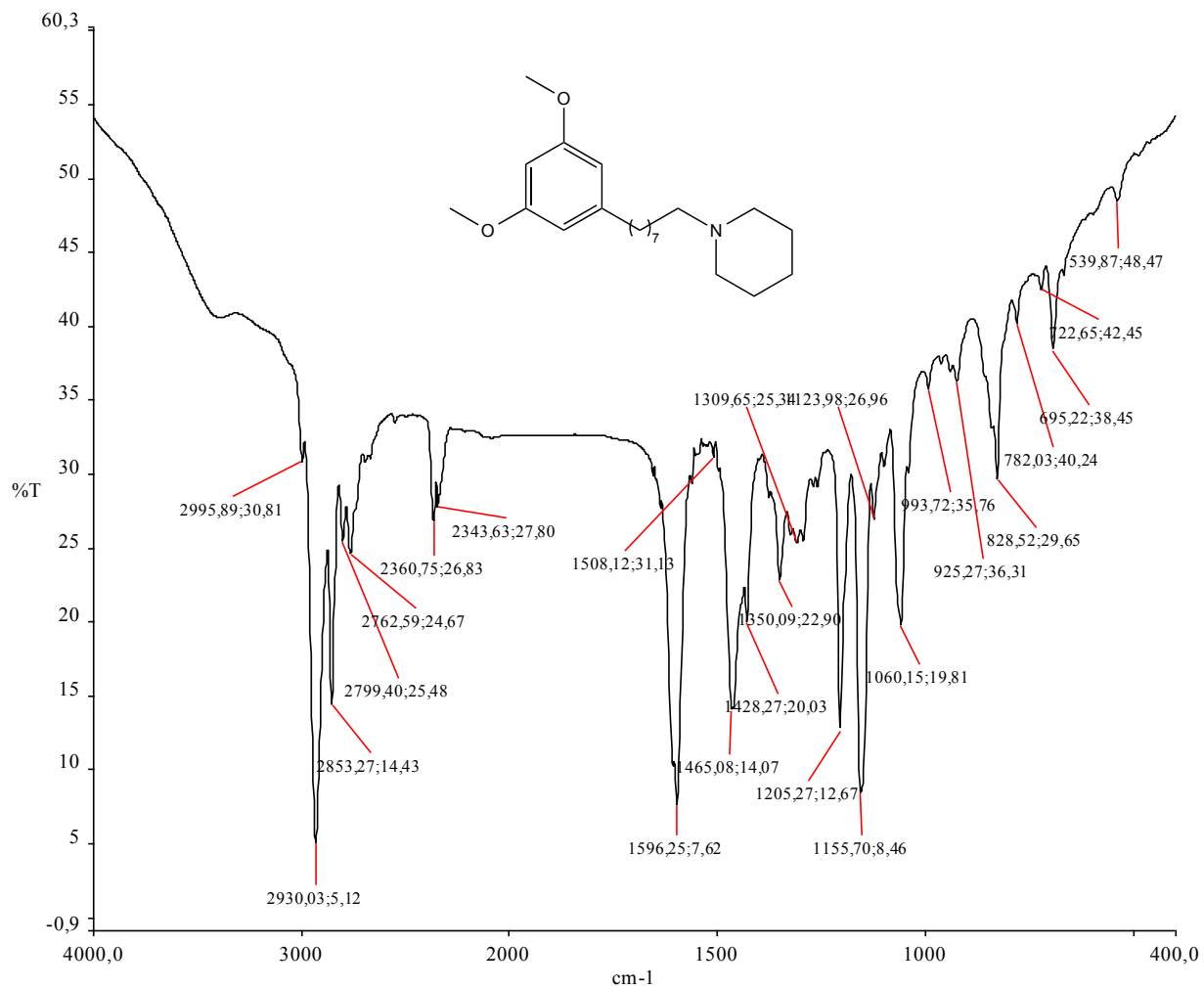
**ANEXO 5** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicfenil)octil metanosulfonato (LDT490Ms, **42**)

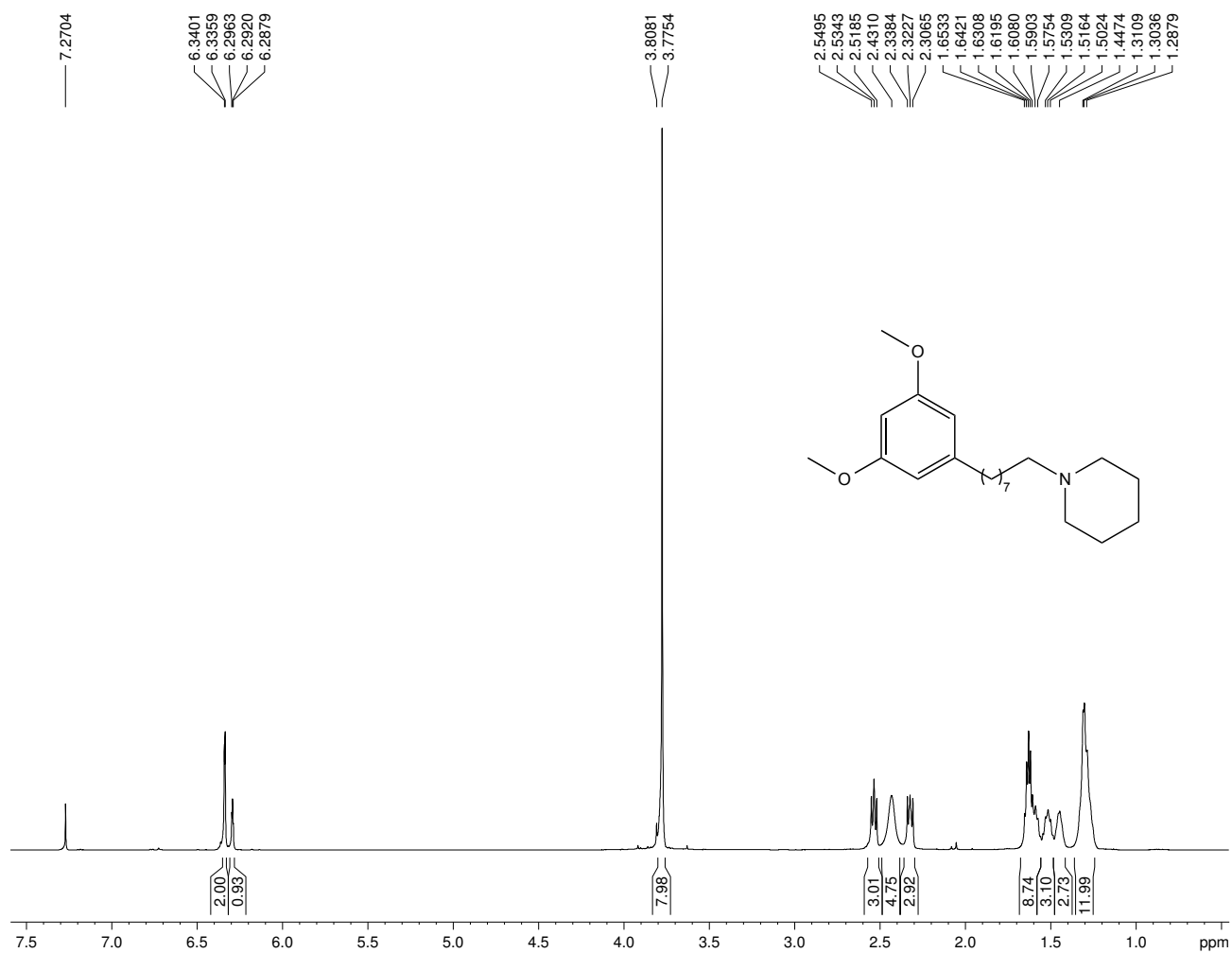


**ANEXO 6** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicfenil)octil metanosulfonato (LDT490Ms, **42**)

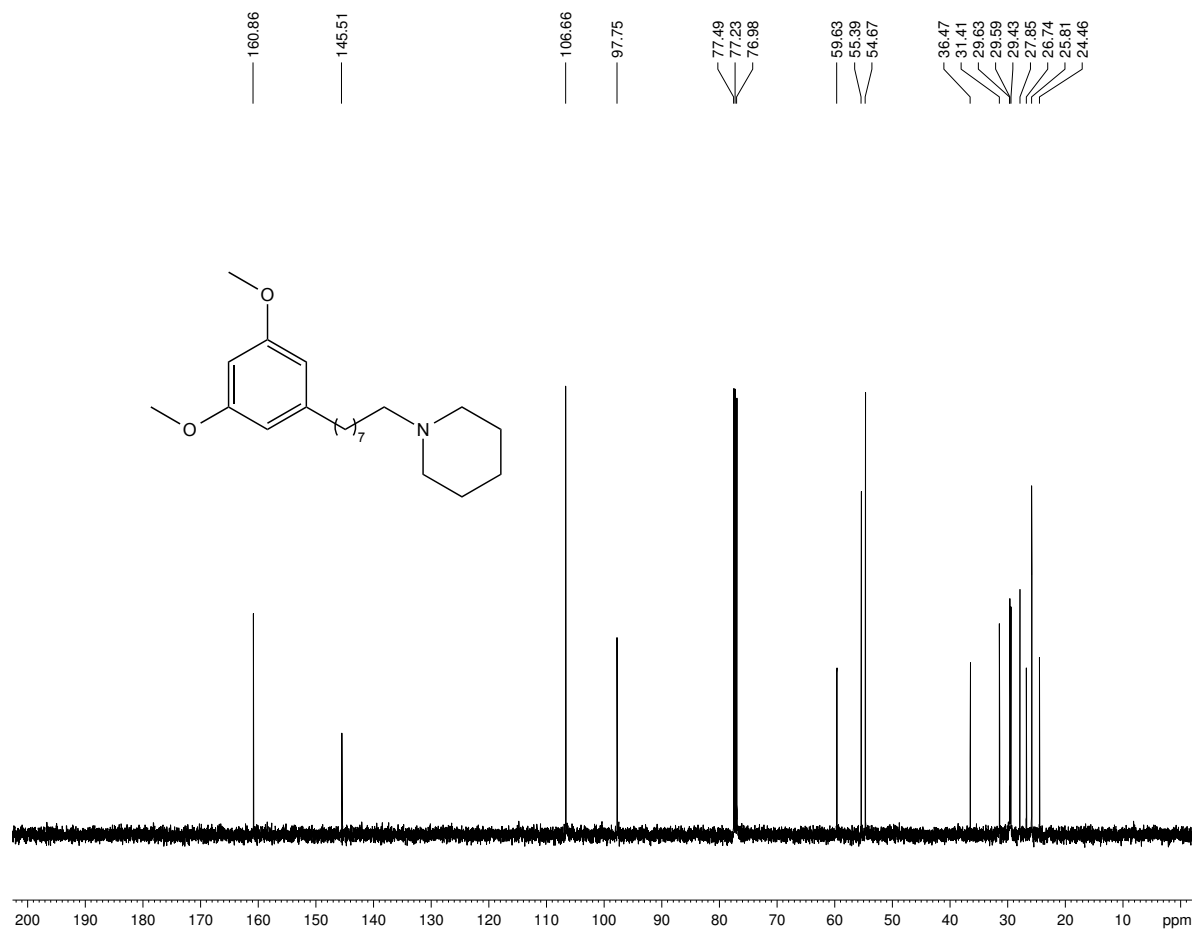


**ANEXO 7 – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxi)etil)piperidina (LDT491, 43)**

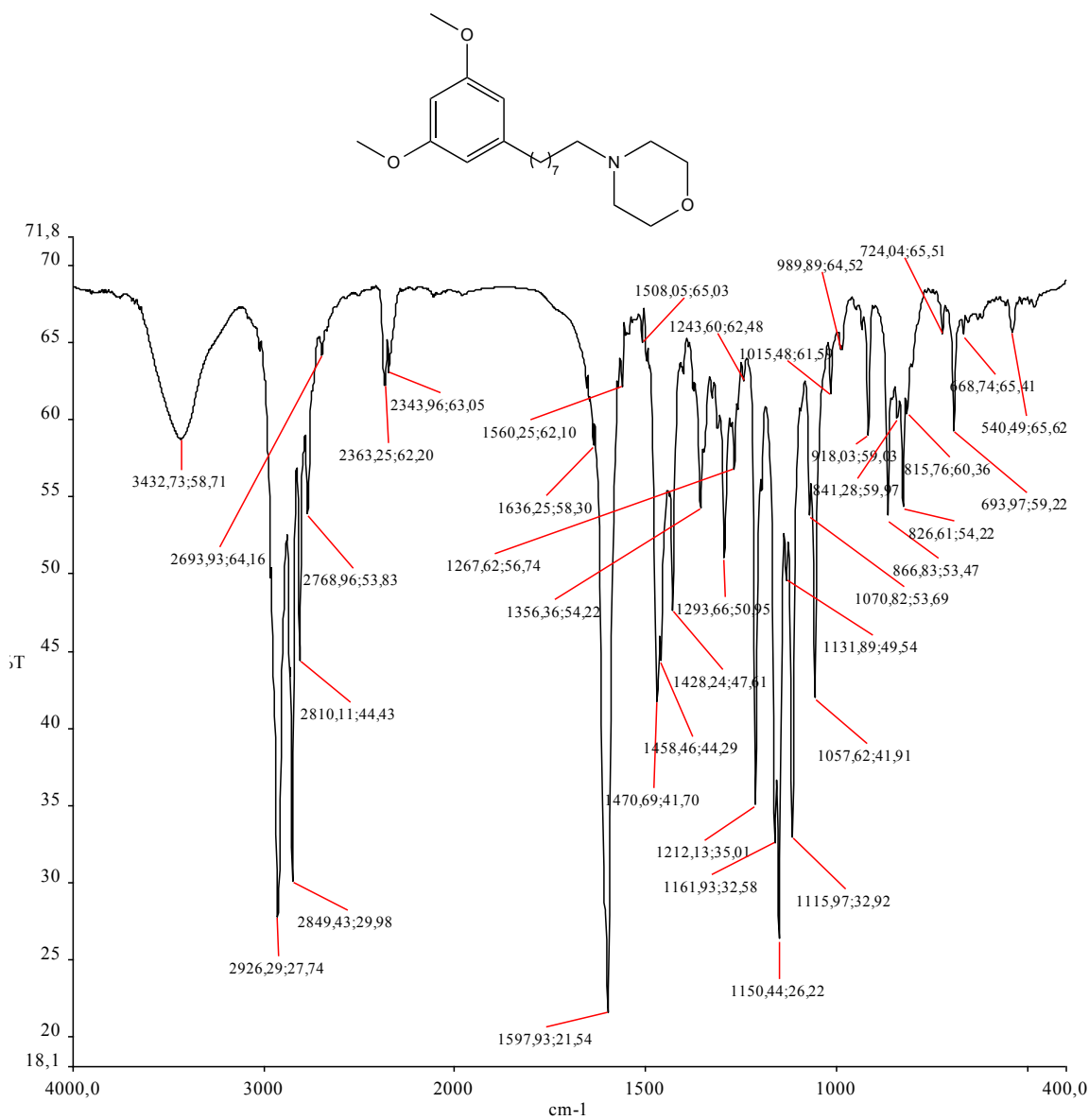


**ANEXO 8 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperidina (LDT491, 43)**

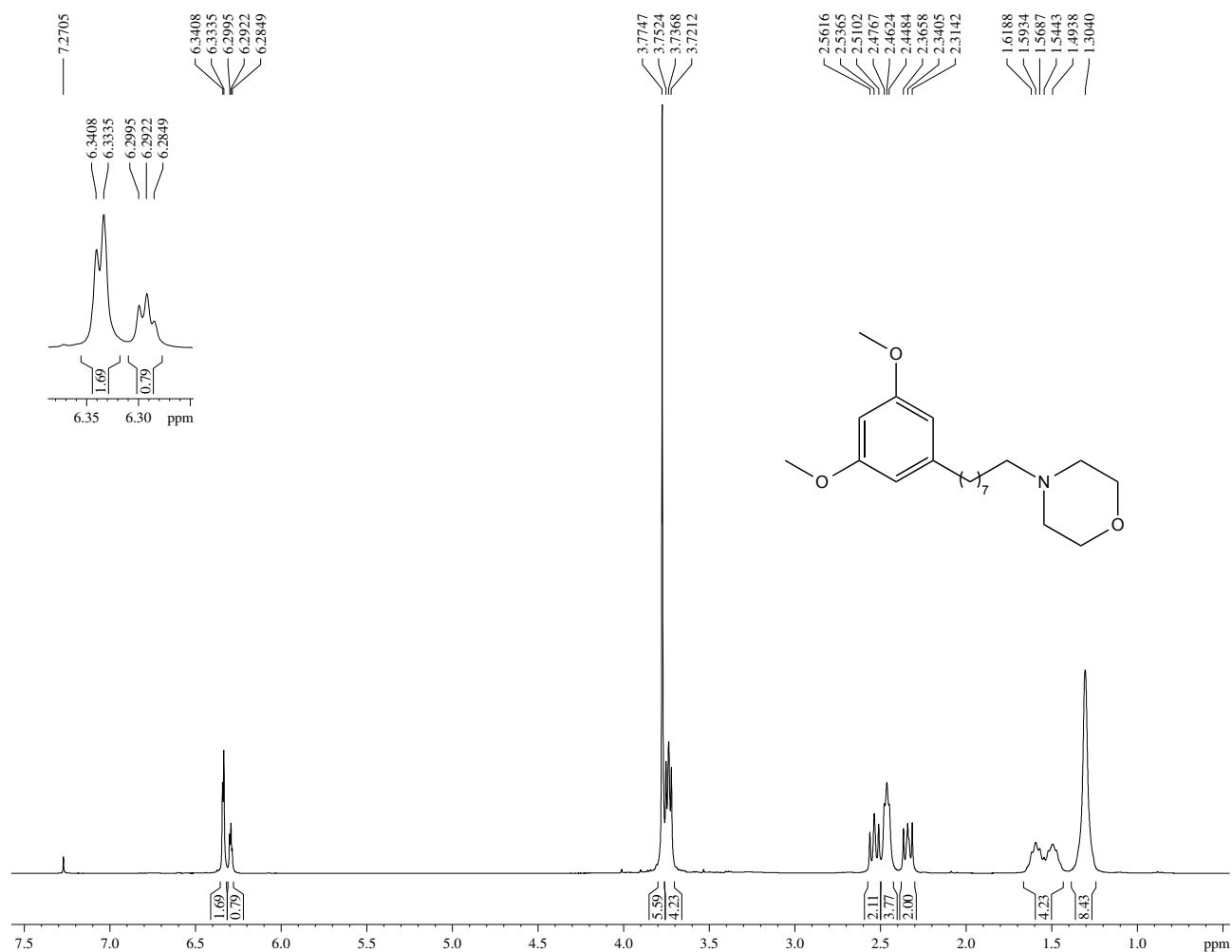
**ANEXO 9** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperidina (LDT491, 43)



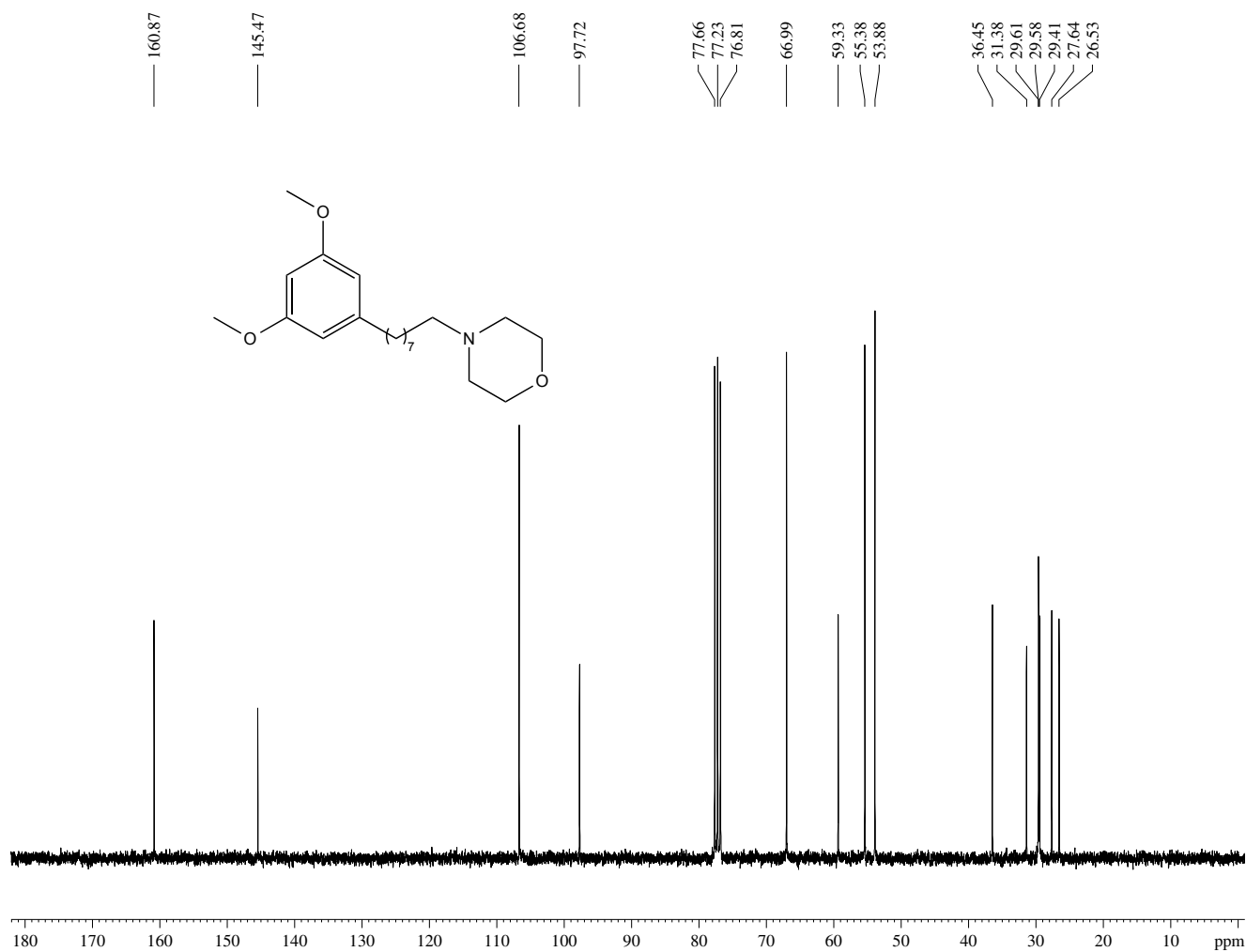


**ANEXO 10 – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 4-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)morfolina (LDT492, 44)**

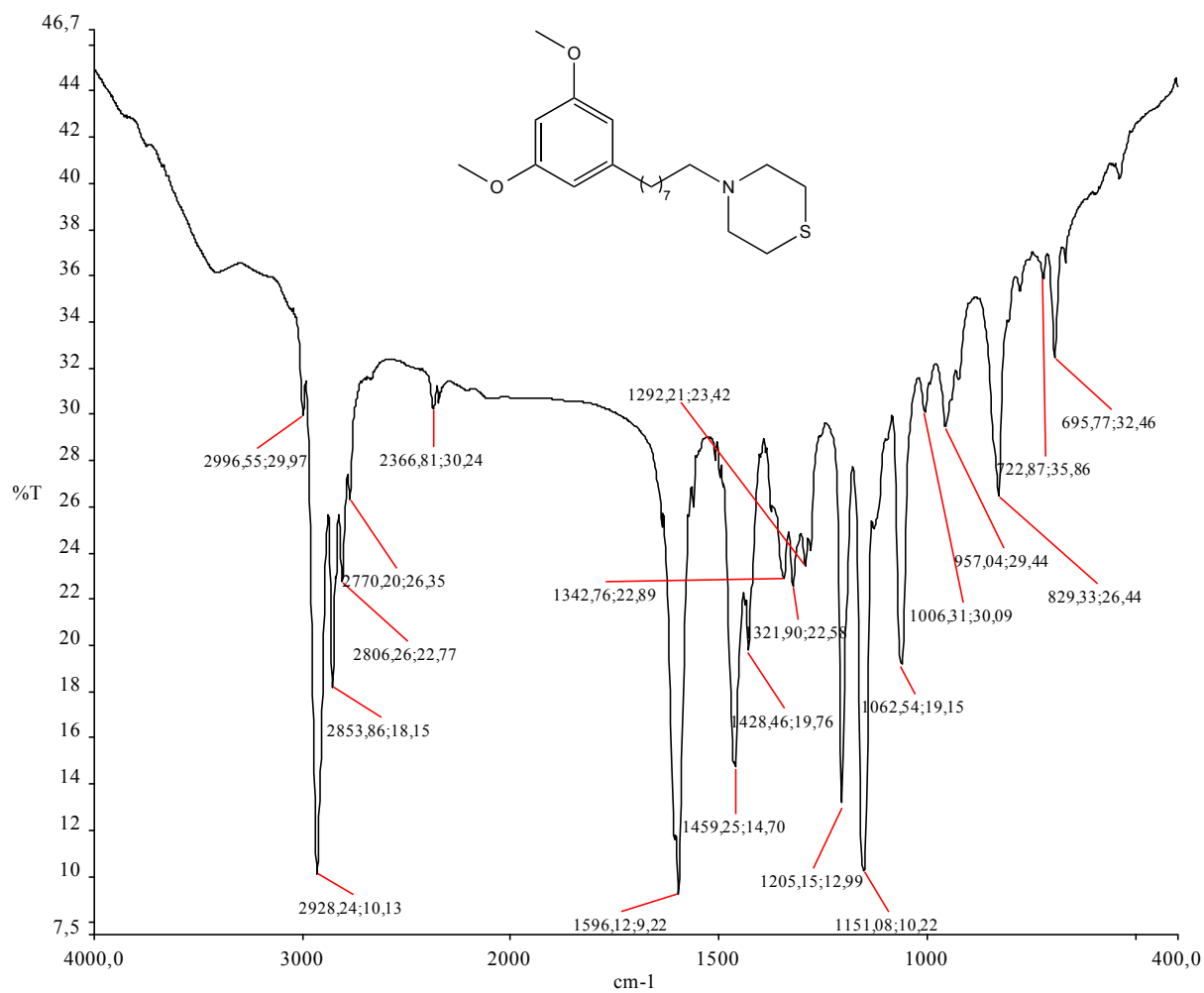
**ANEXO 11 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)morfolina (LDT492, 44)**



**ANEXO 12** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(8-(3,5-dimetóxifenil)octil)morfolina (LDT492, 44)



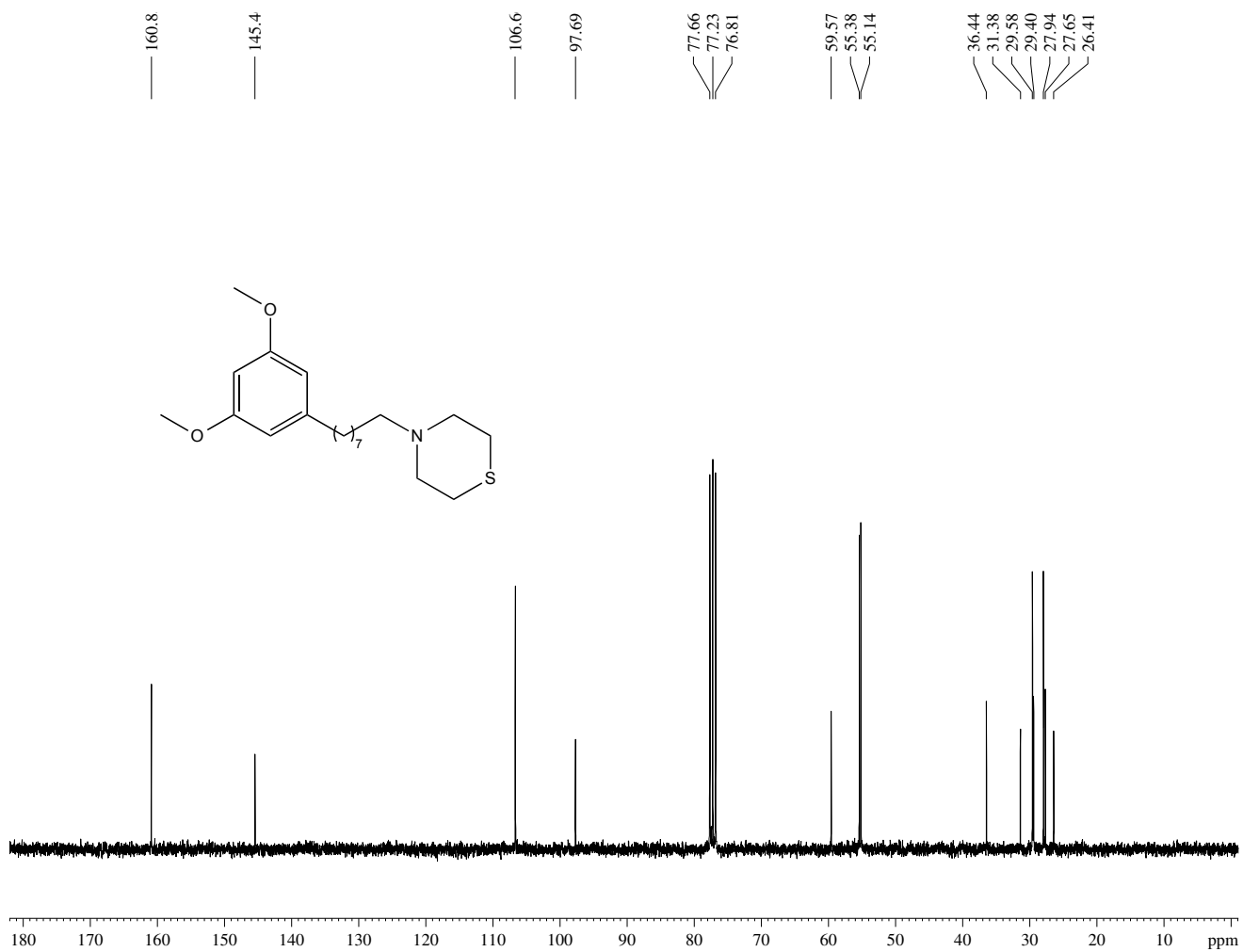
**ANEXO 13** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 4-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)tiomorfolina (LDT493, 45)



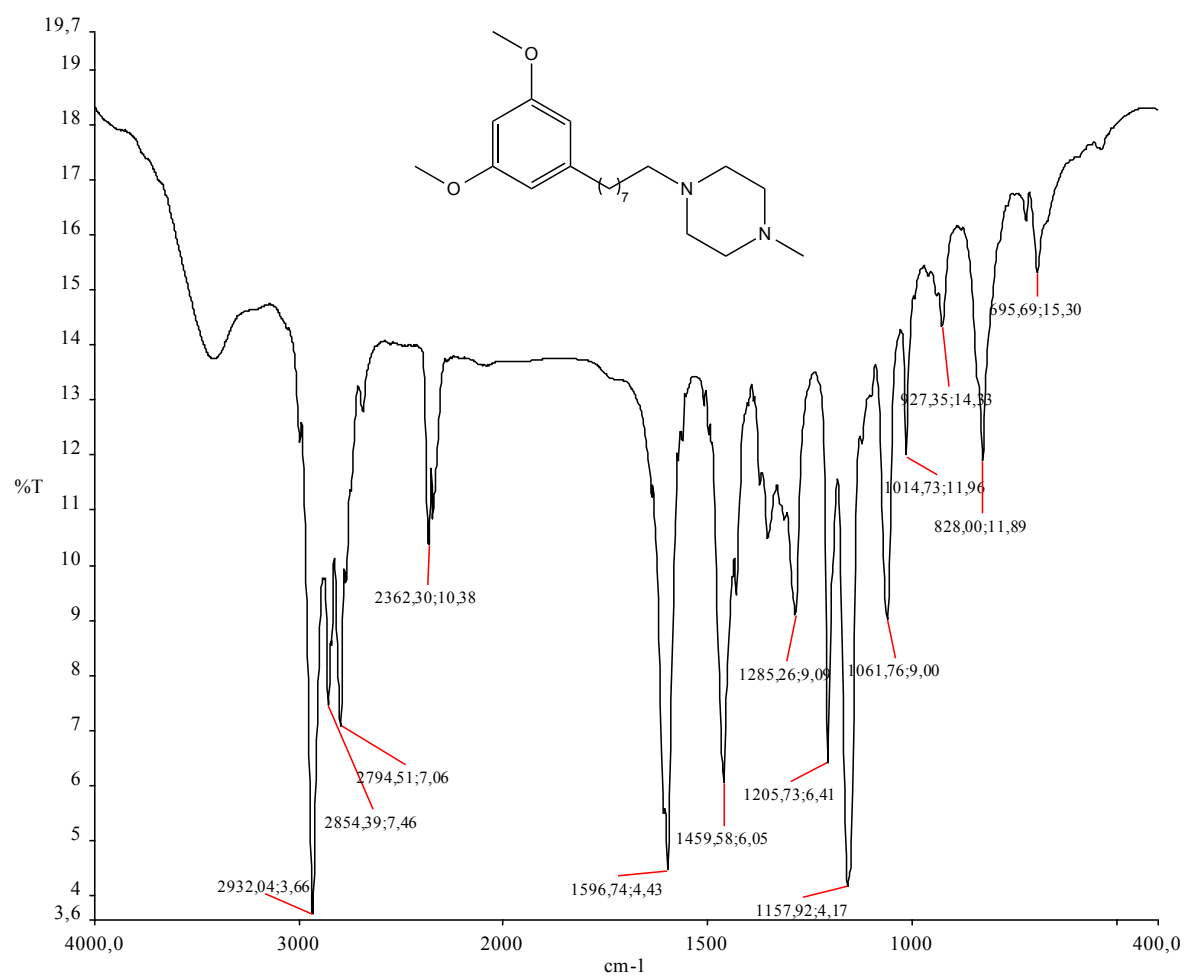
**ANEXO 14** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(8-(3,5-dimetóxifenil)octil)tiomorfolina (LDT493, **45**)



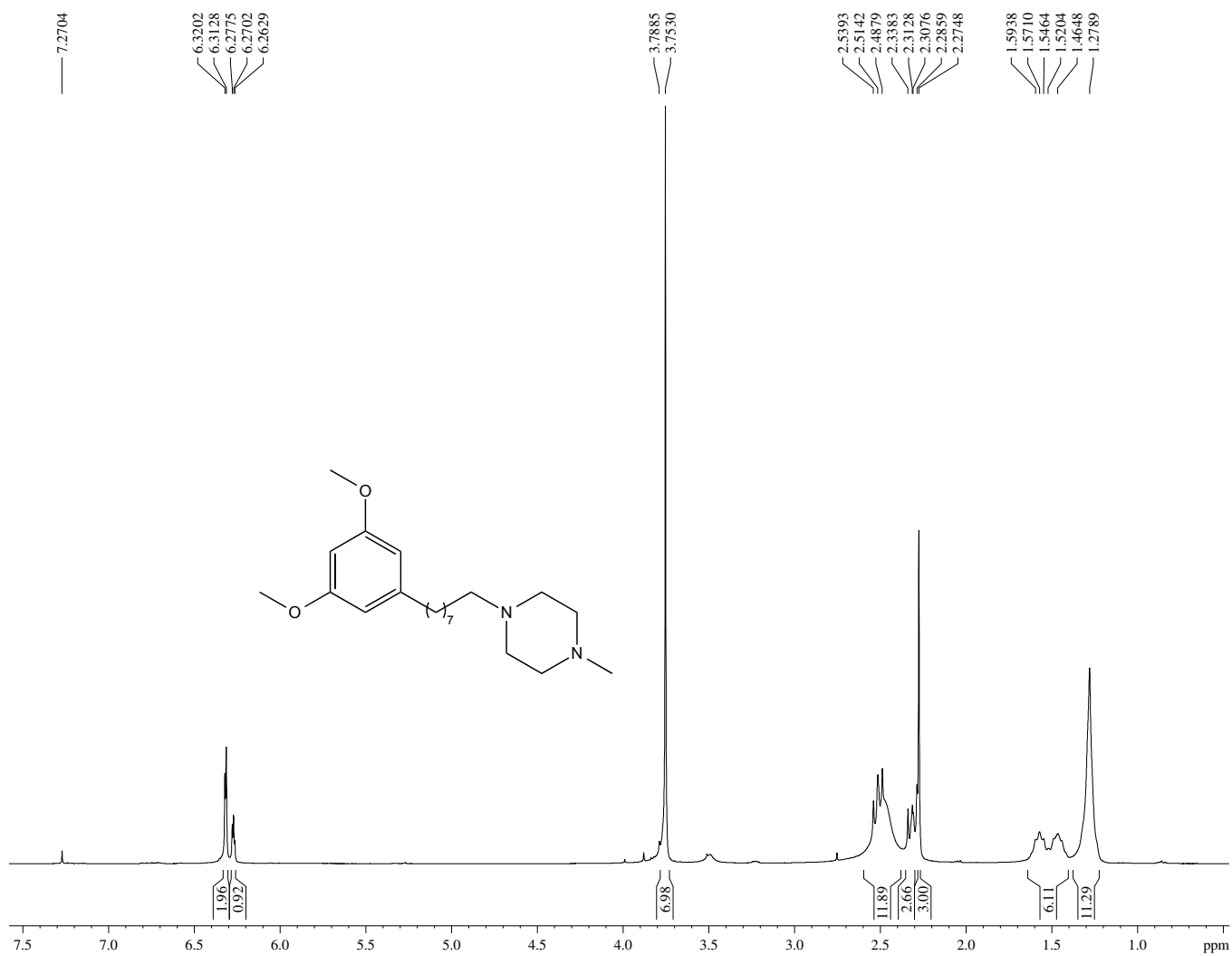
**ANEXO 15** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)tiomorfolina (LDT493, 45)



**ANEXO 16** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)-4-metilpiperazina (LDT495, 46)

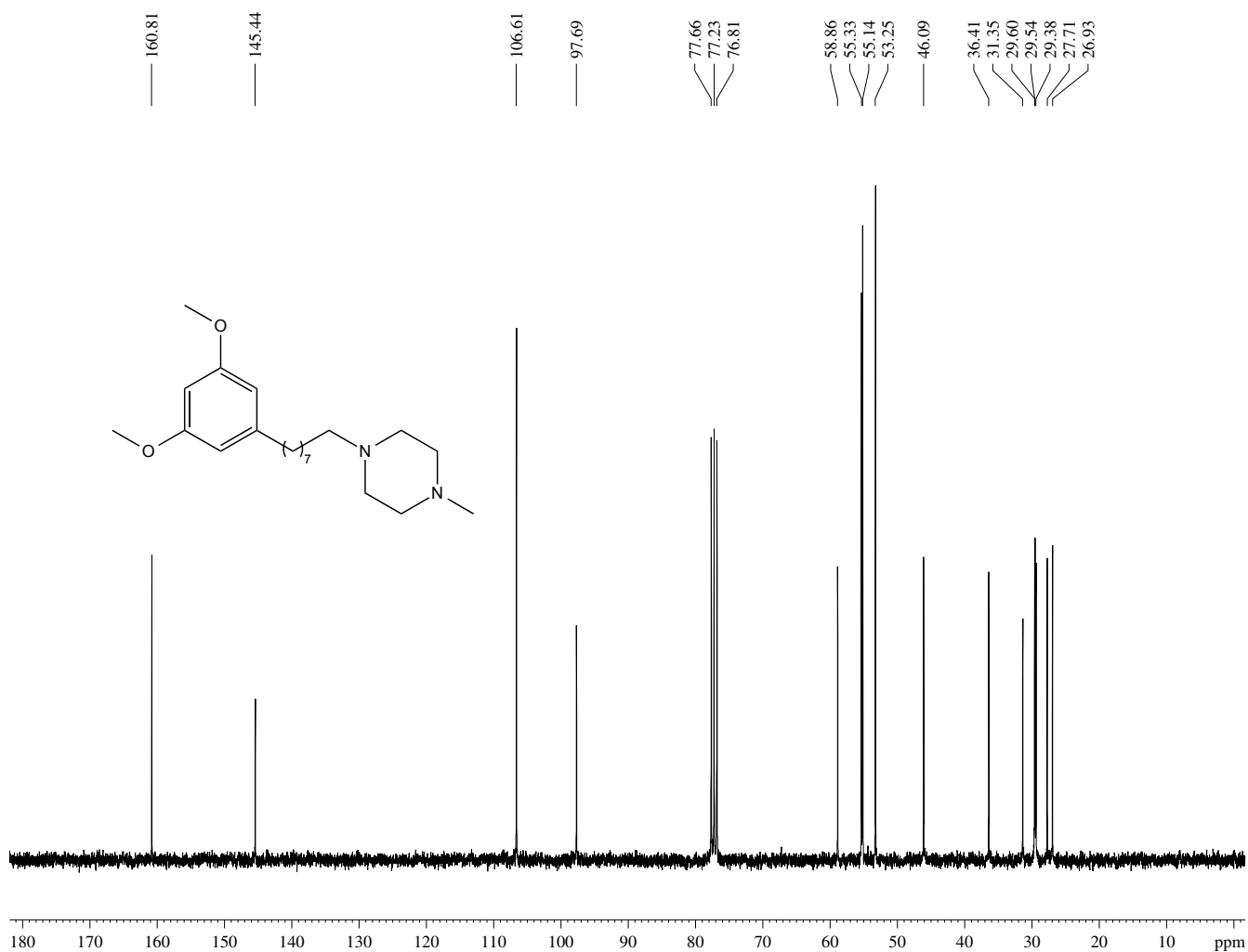


**ANEXO 17** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)-4-metilpiperazina (LDT495, **46**)

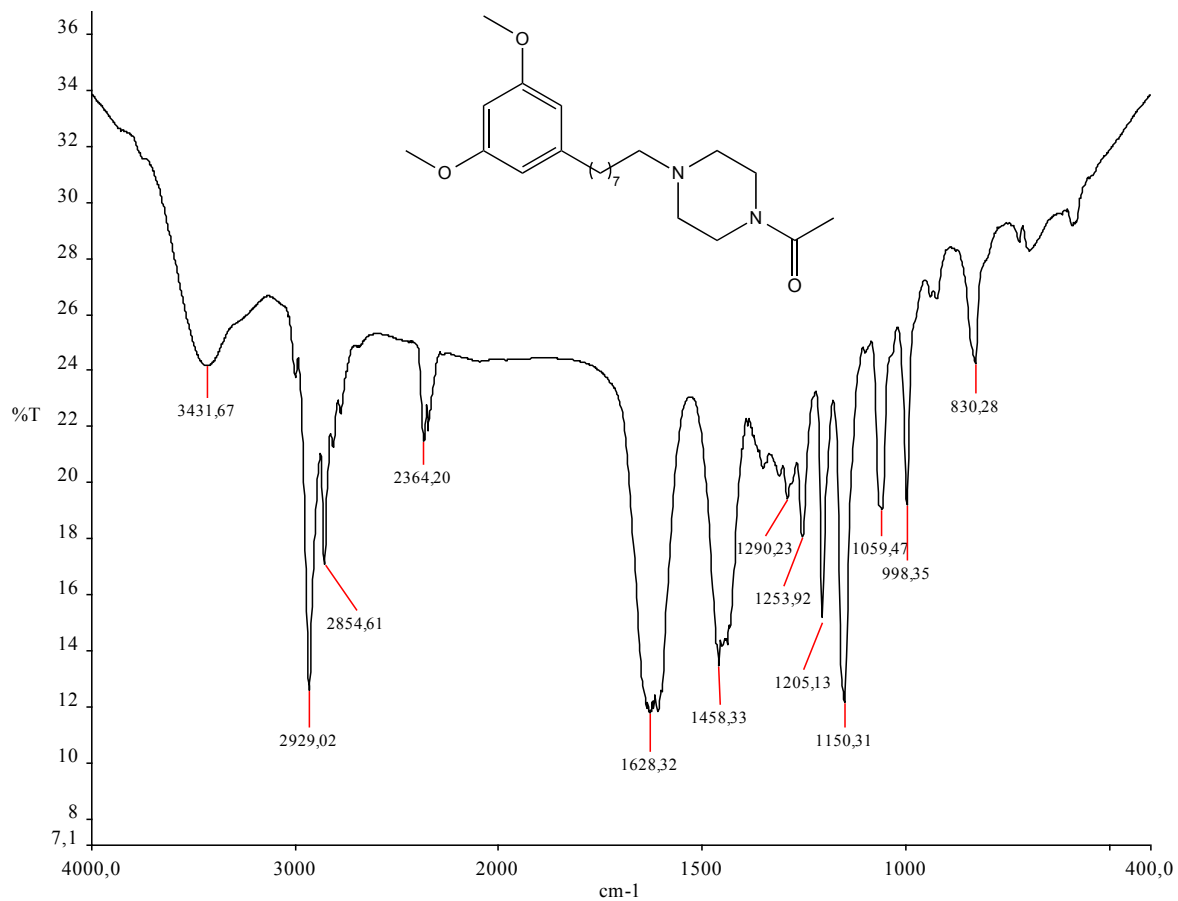




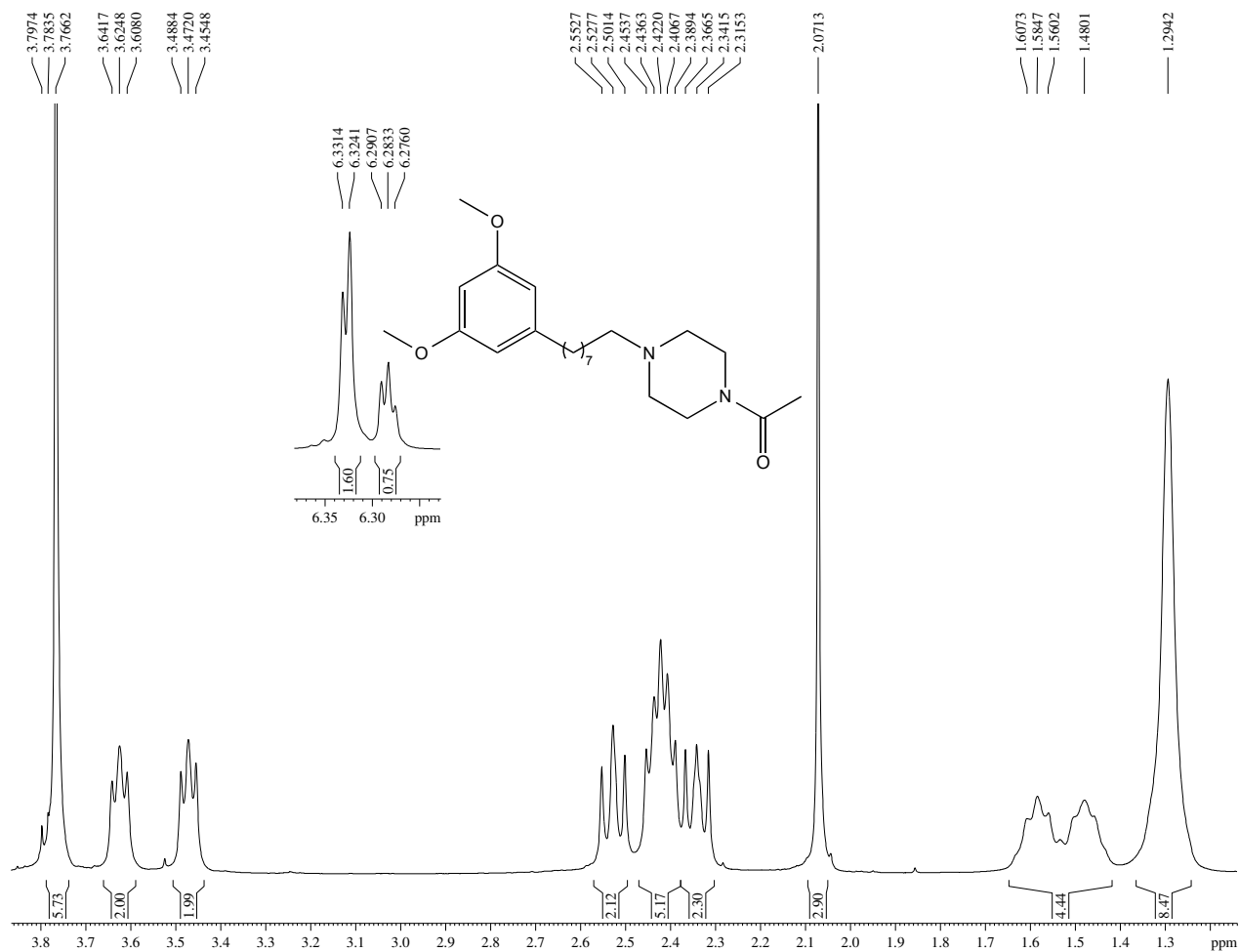
**ANEXO 18** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)-4-metilpiperazina (LDT495, **46**)



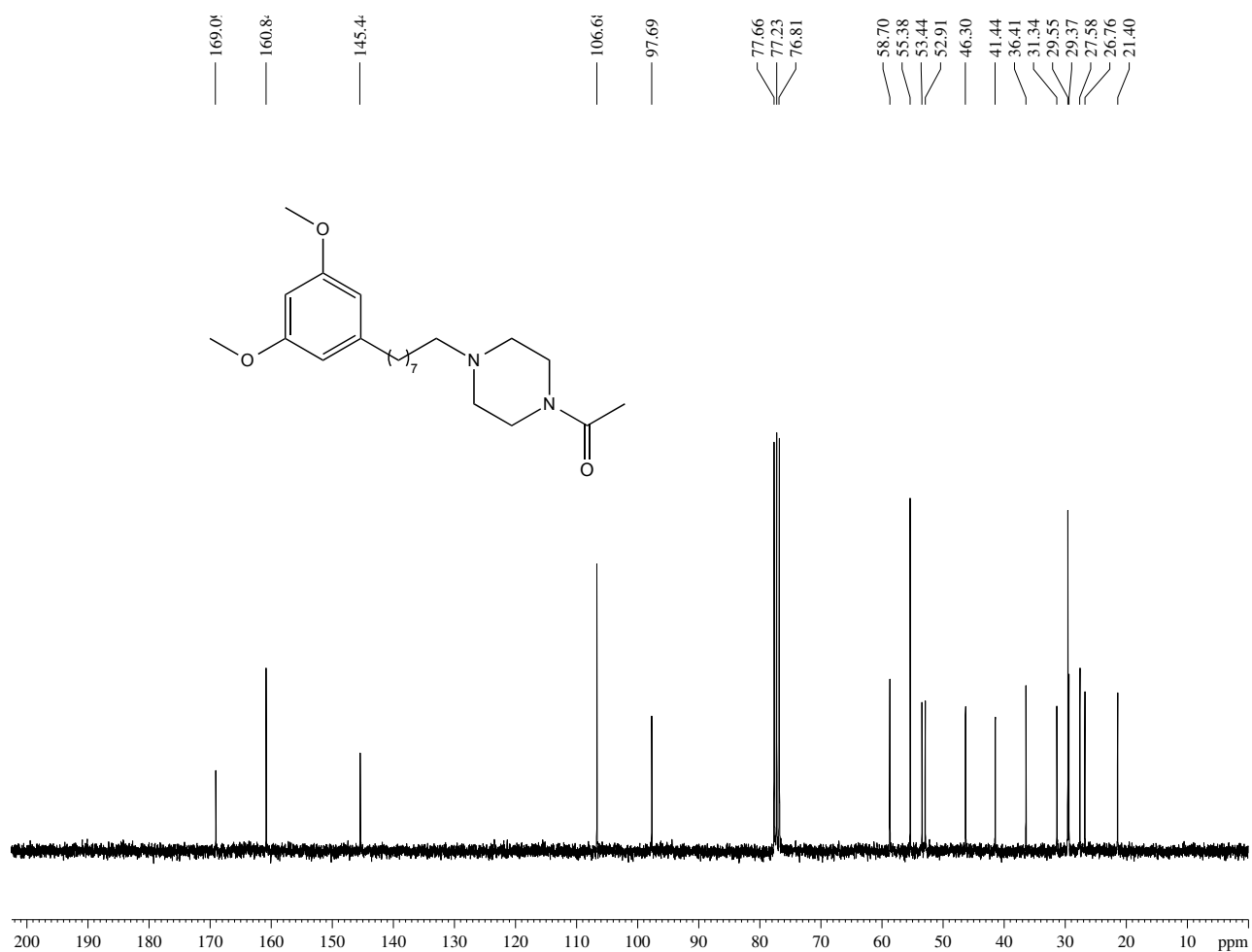
**ANEXO 19** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(4-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperazin-1-il)etan-1-ona (LDT496, **47**)



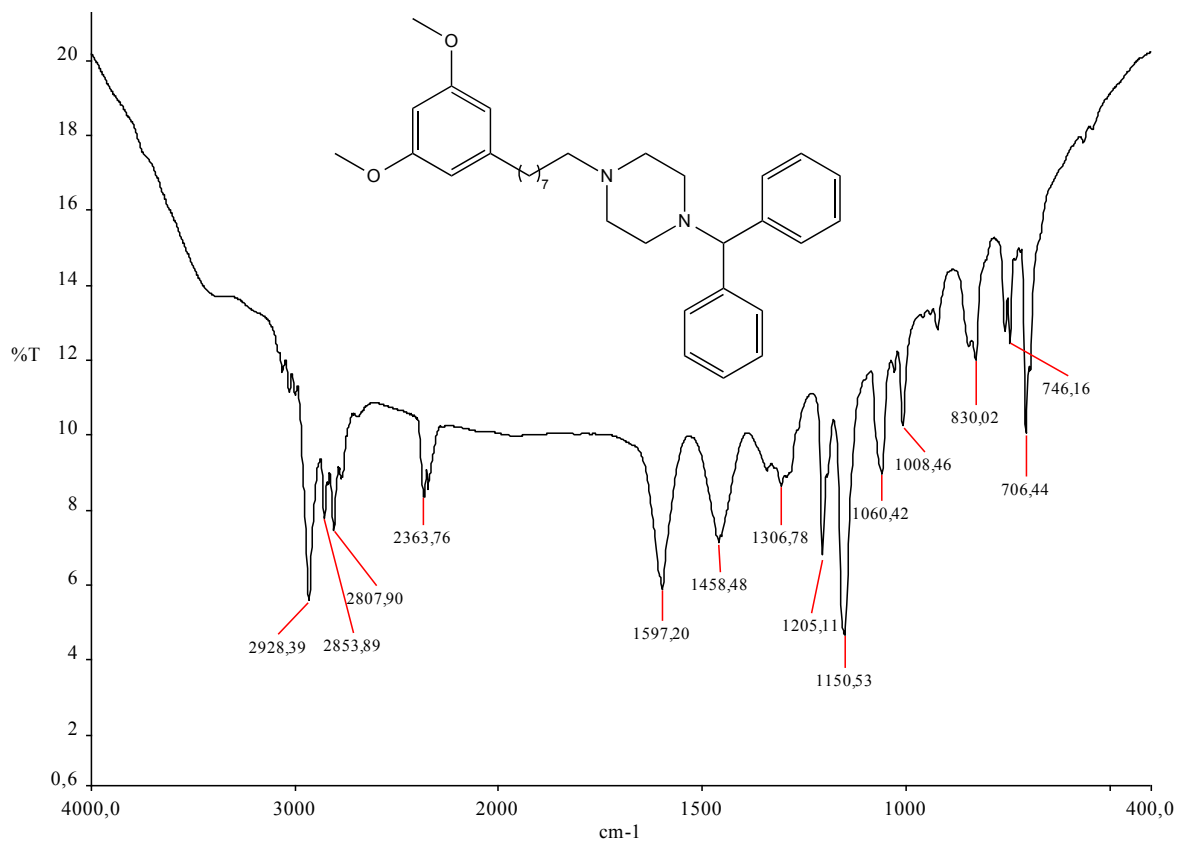
**ANEXO 20** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(4-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperazin-1-il)etan-1-ona (**LDT496**, **47**)



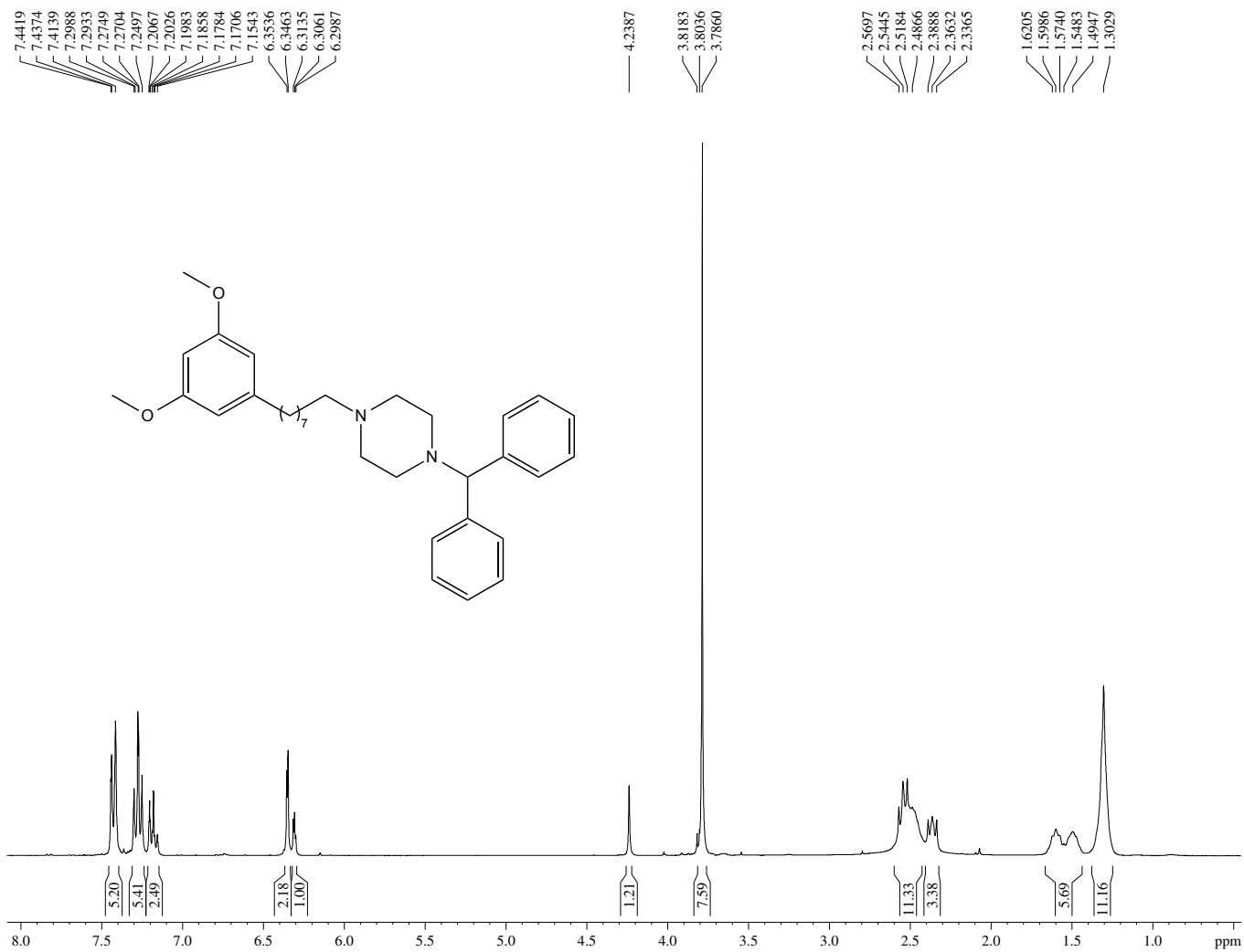
**ANEXO 21** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(4-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperazin-1-il)etan-1-ona (**LDT496**, **47**)



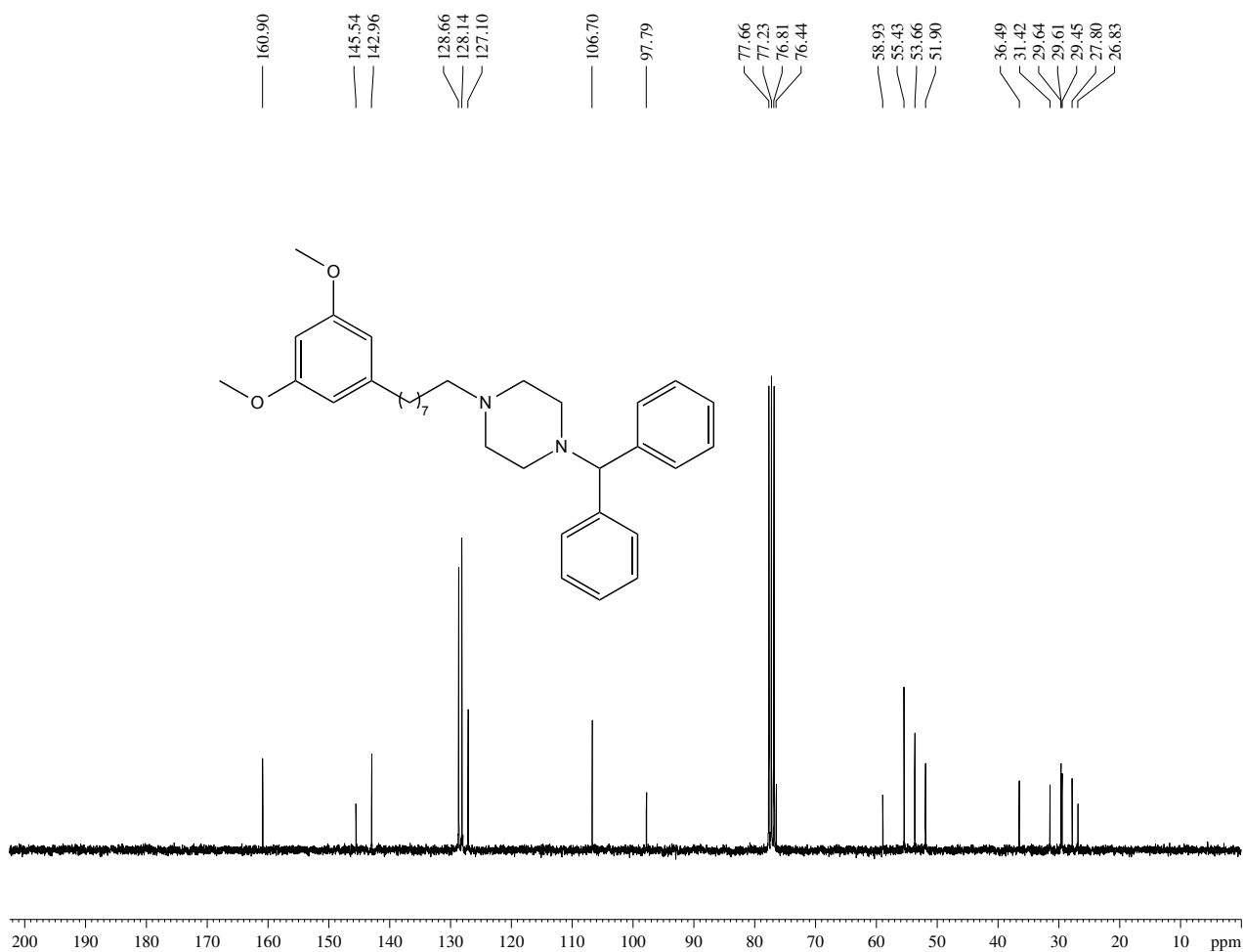
**ANEXO 22** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-benzidril-4-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperazina (LDT501, **48**)



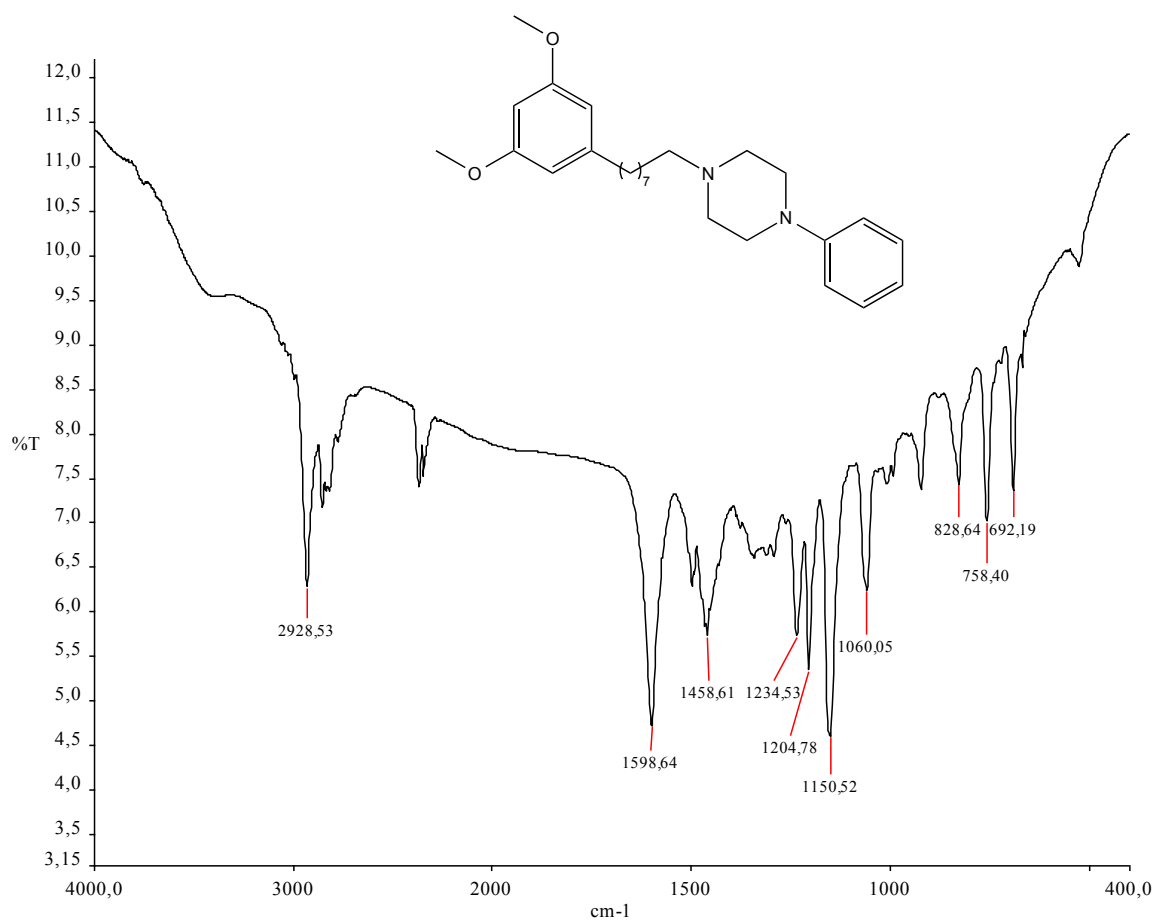
**ANEXO 23** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-benzidril-4-(8-(3,5-dimetóxi)octil)piperazina (LDT501, **48**)



**ANEXO 24** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-benzidril-4-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperazina (LDT501, **48**)



**ANEXO 25** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxifenil)octil)-4-fenilpiperazina (LDT502, 49)

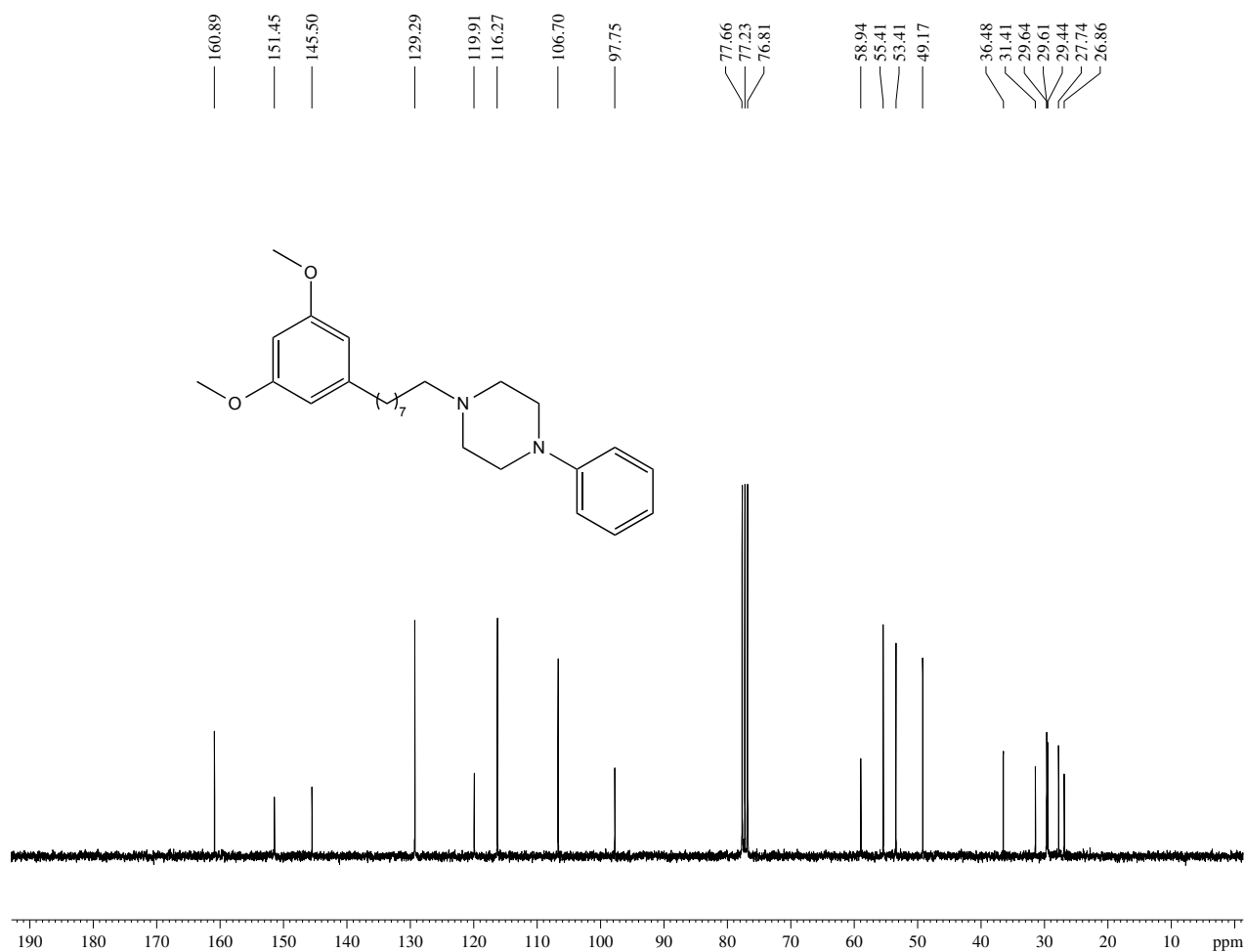




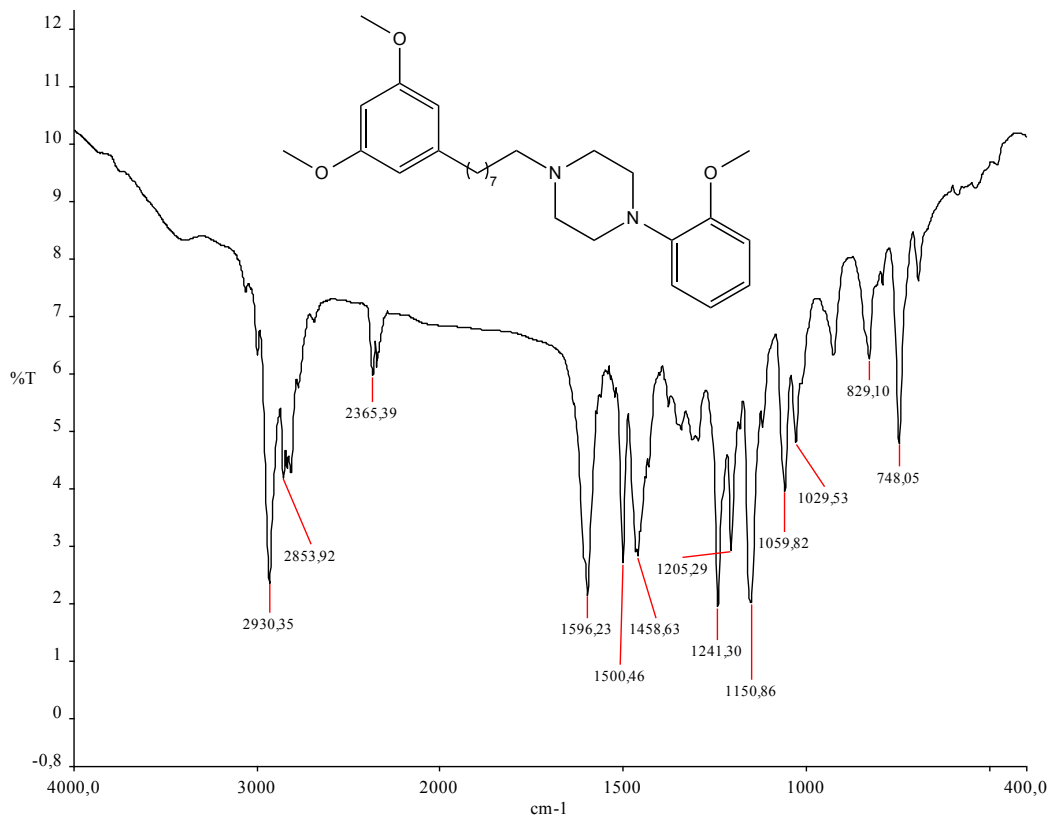
**ANEXO 26** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxilfenil)octil)-4-fenilpiperazina (LDT502, **49**)



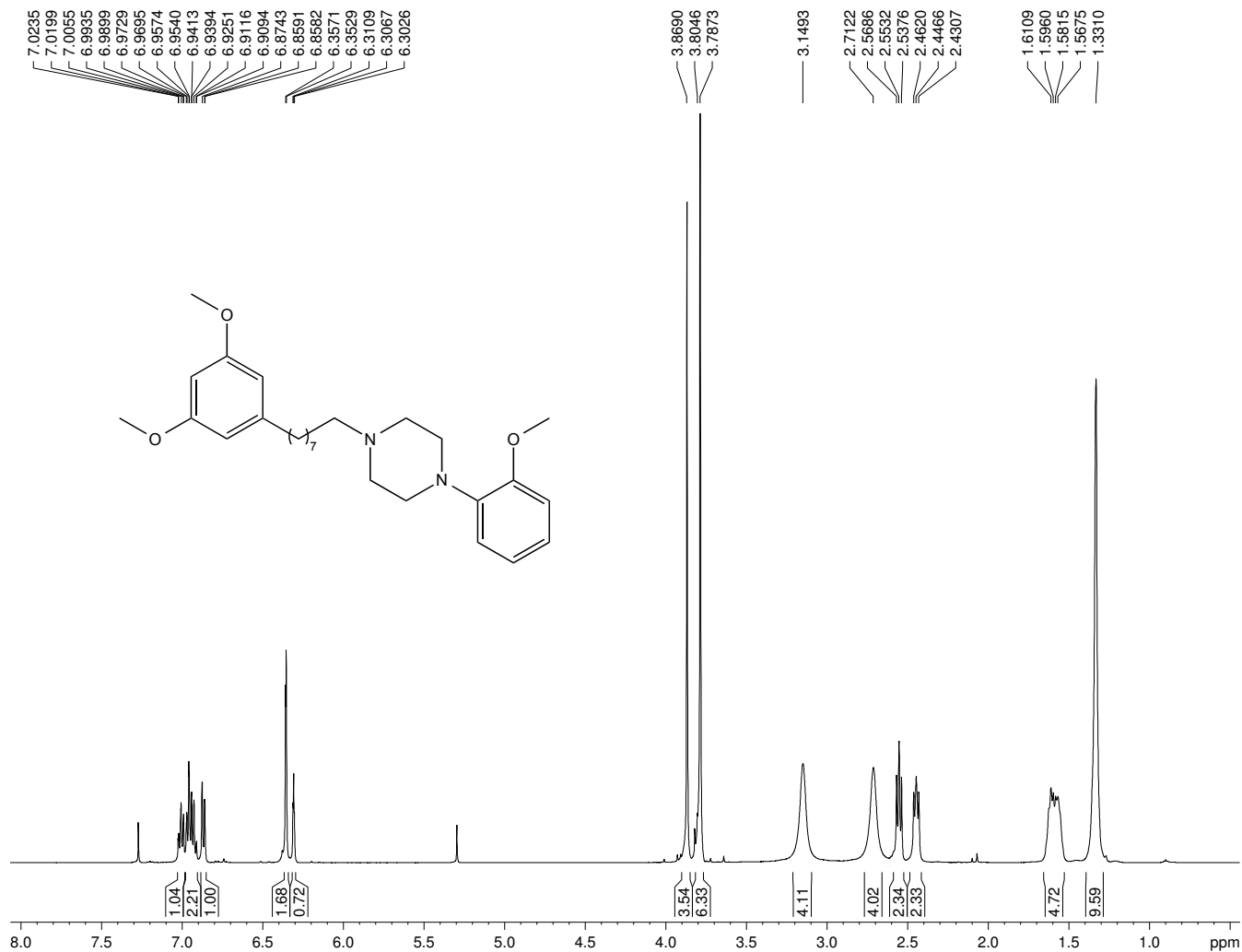
**ANEXO 27** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil-4-fenilpiperazina (LDT502, **49**)



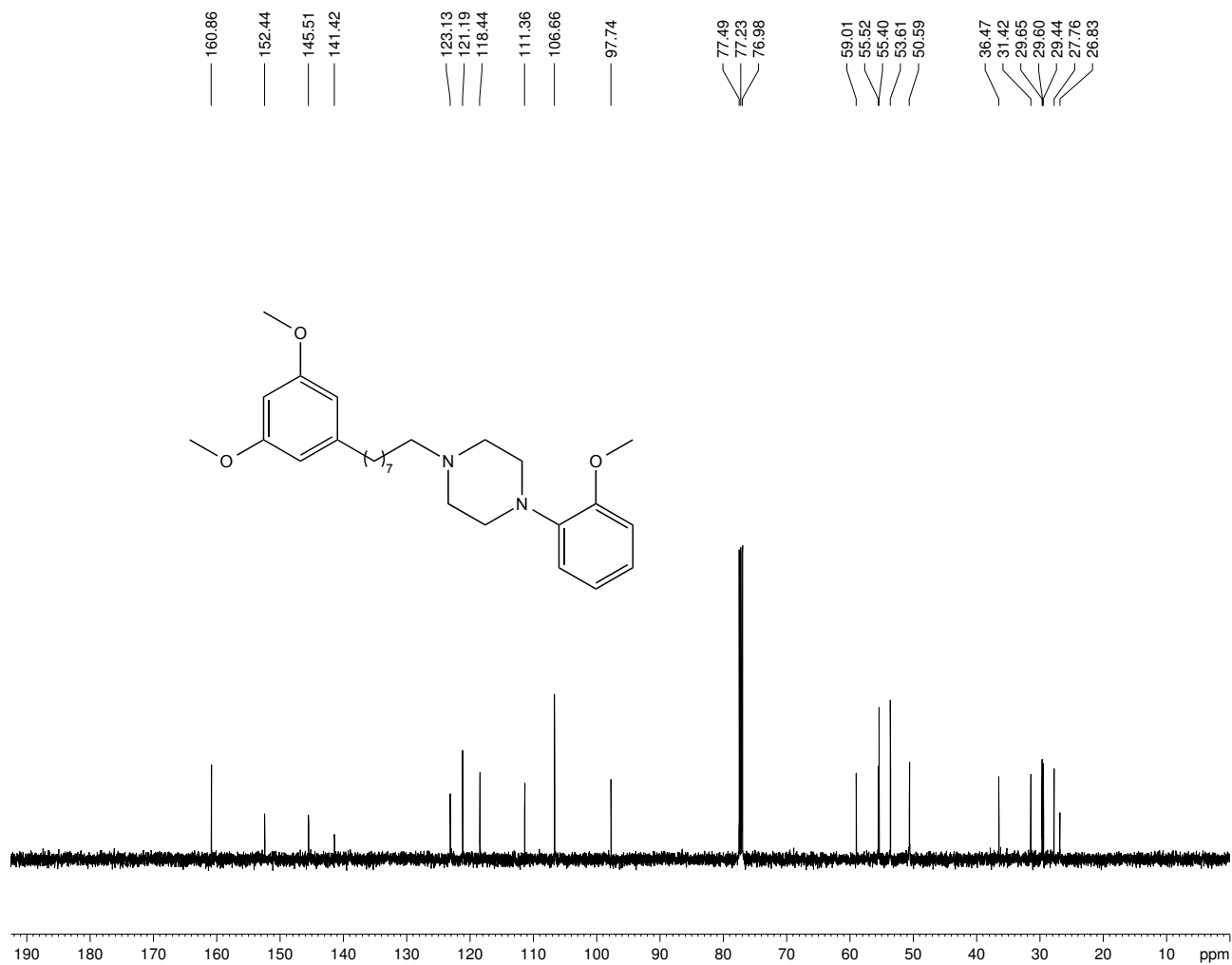
**ANEXO 28** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)-4-(2-metóxfenil)piperazina (LDT503, **50**)



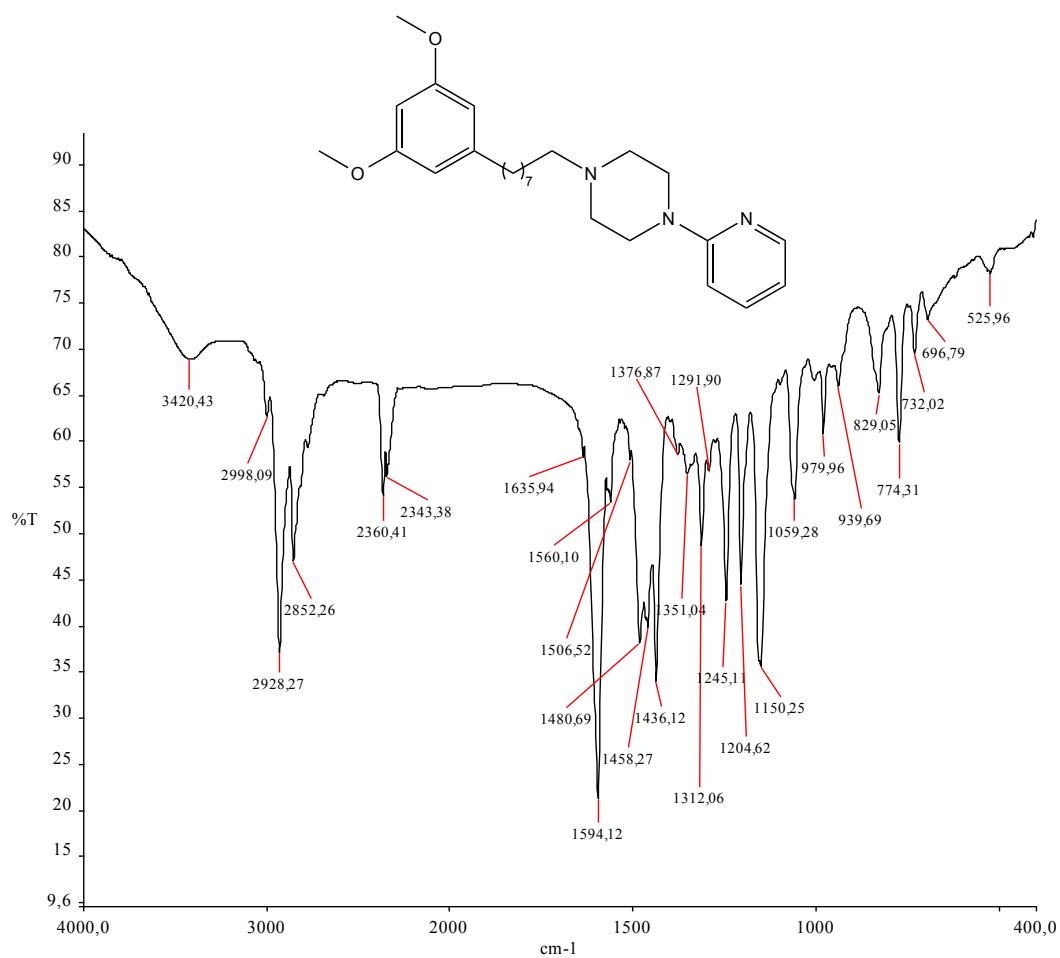
**ANEXO 29** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)-4-(2-metóxicfenil)piperazina (LDT503, **50**)



**ANEXO 30** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)-4-(2-metóxiifenil)piperazina (LDT503, **50**)



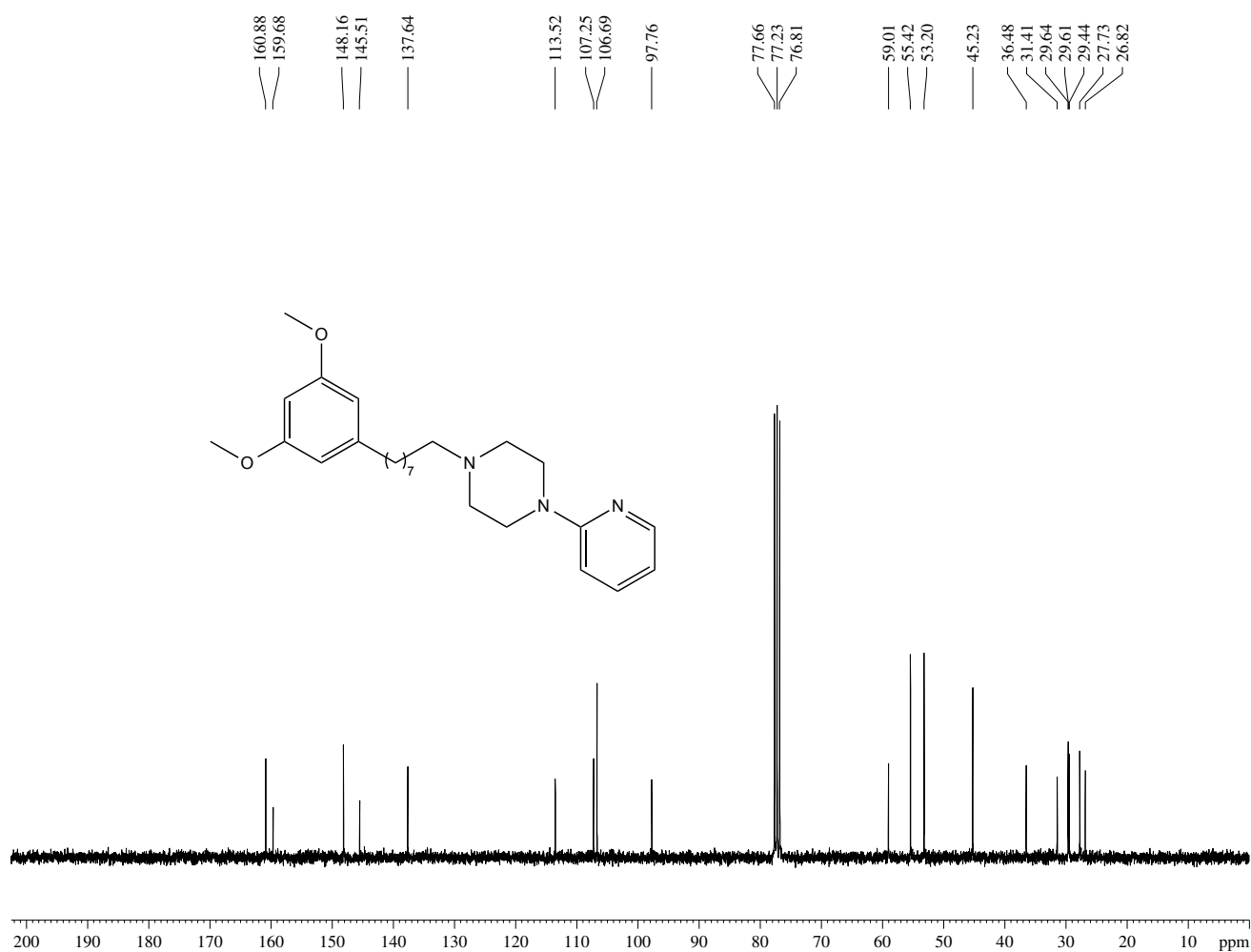
**ANEXO 31** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxi)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (LDT504, **51**)



**ANEXO 32** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (LDT504, **51**)

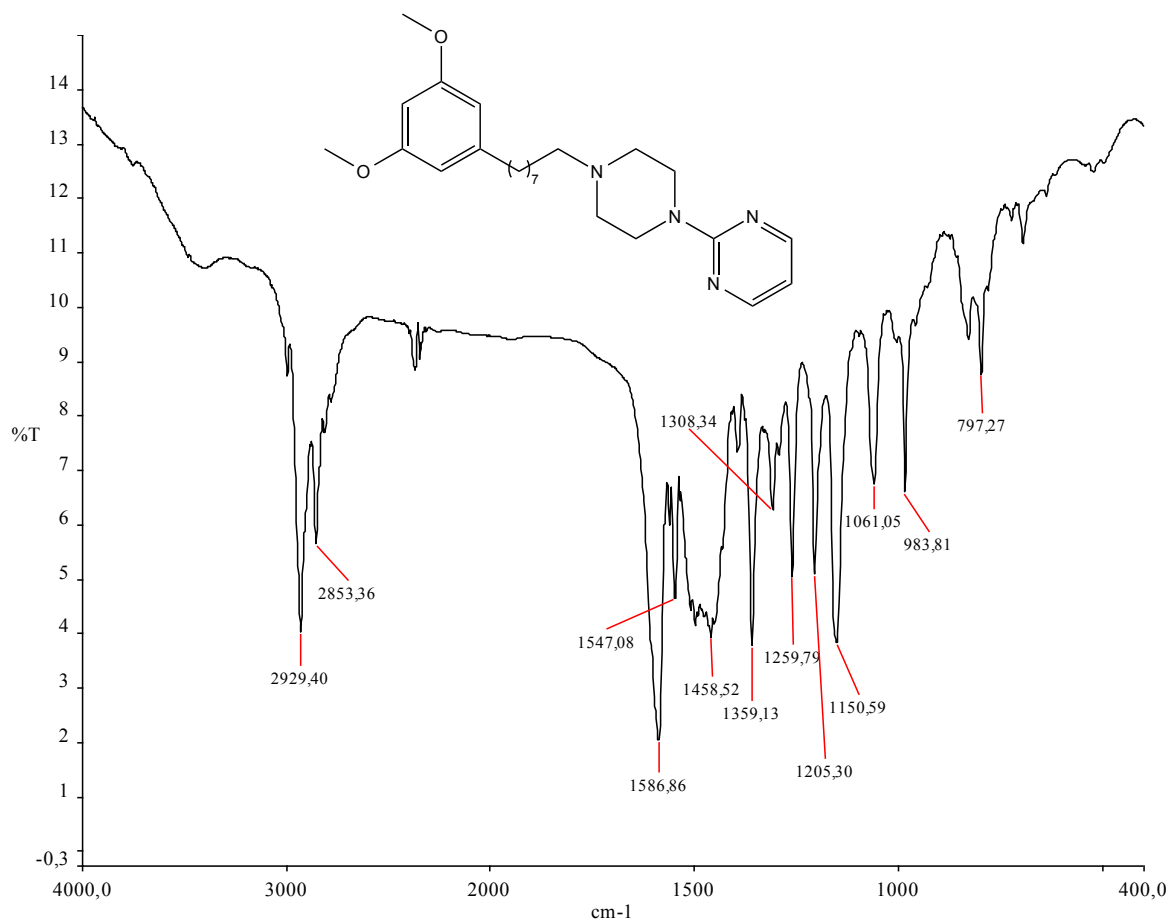


**ANEXO 33** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (LDT504, **51**)

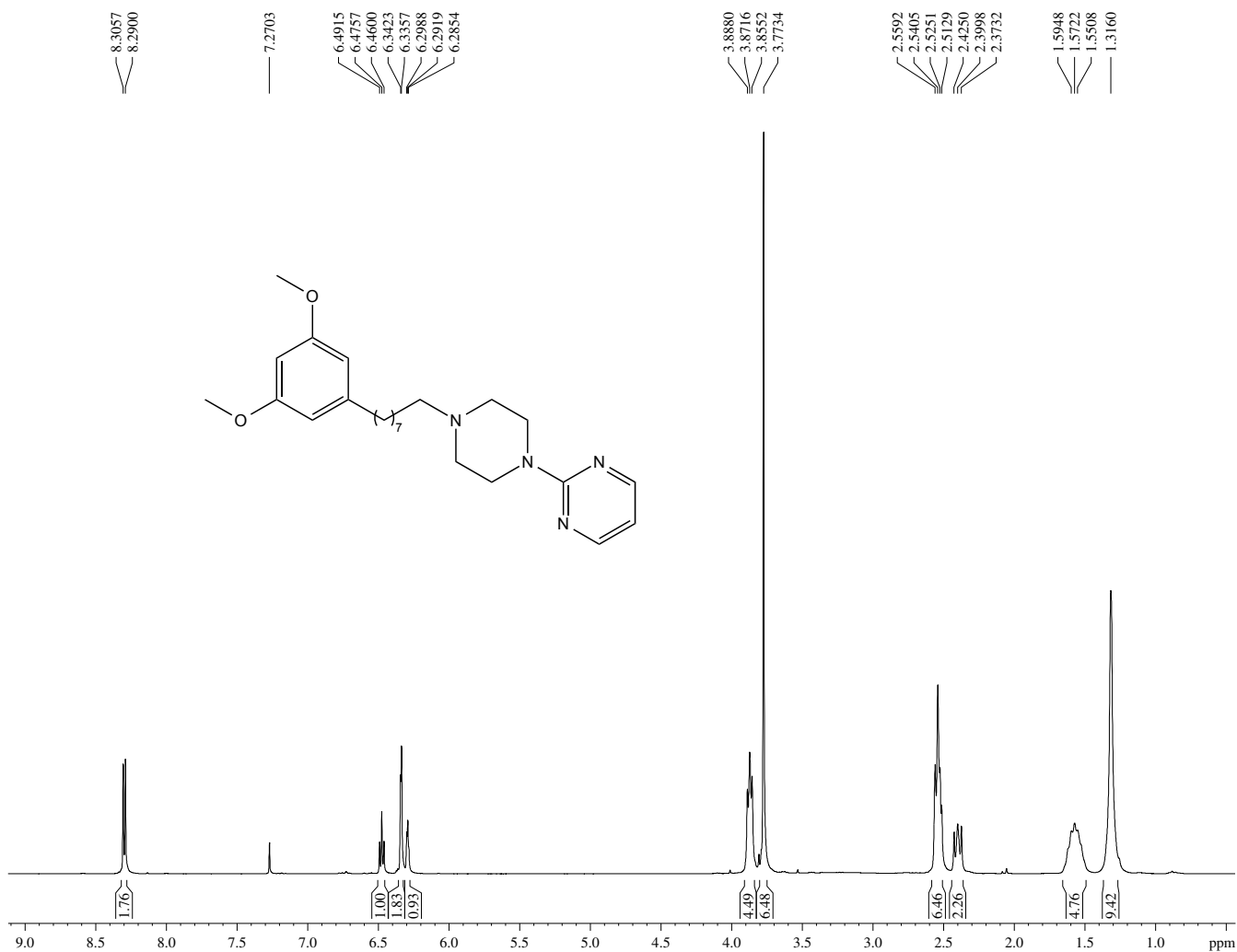




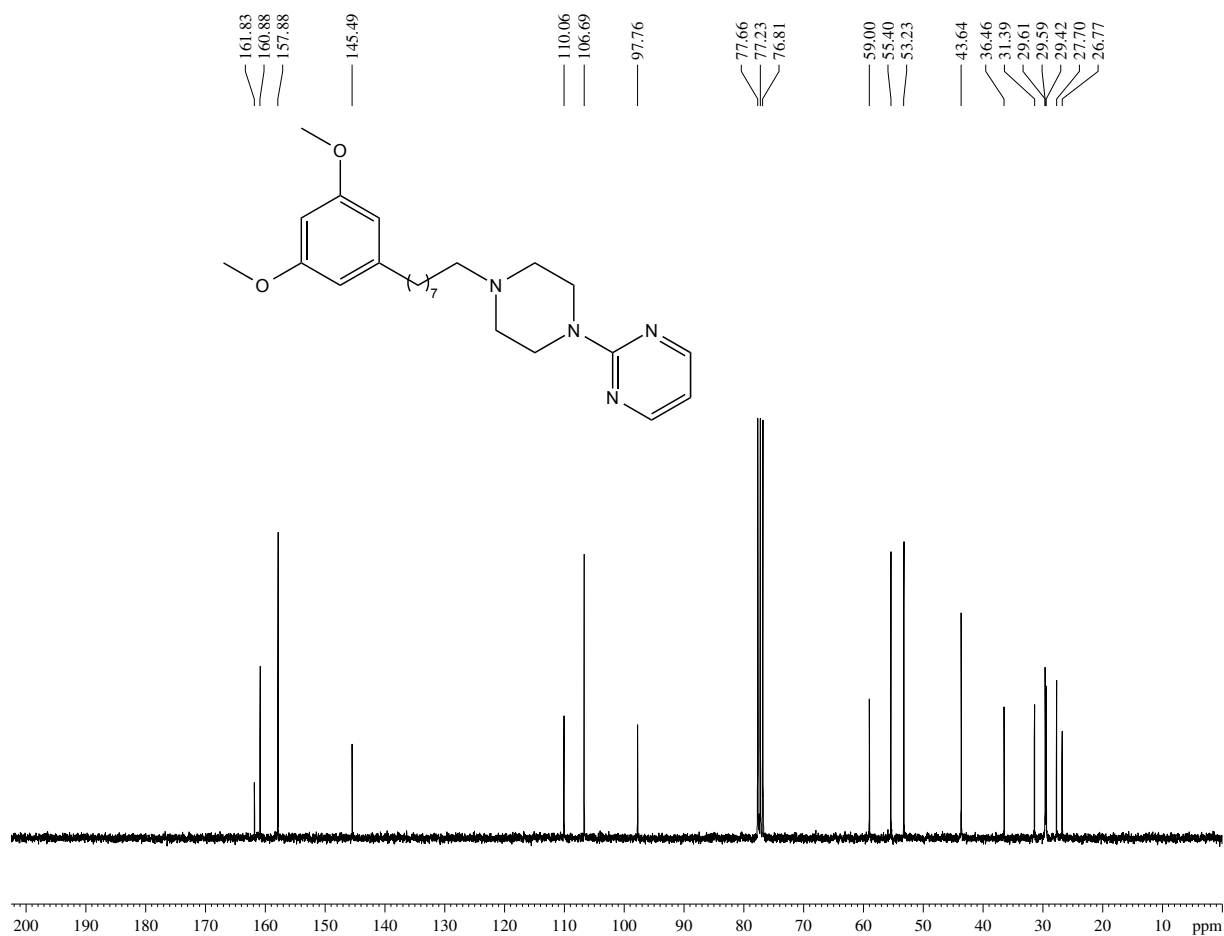
**ANEXO 34** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 2-(4-(8-(3,5-dimetóxifenil)octil)piperazin-1-il)pirimidina (LDT505, **52**)



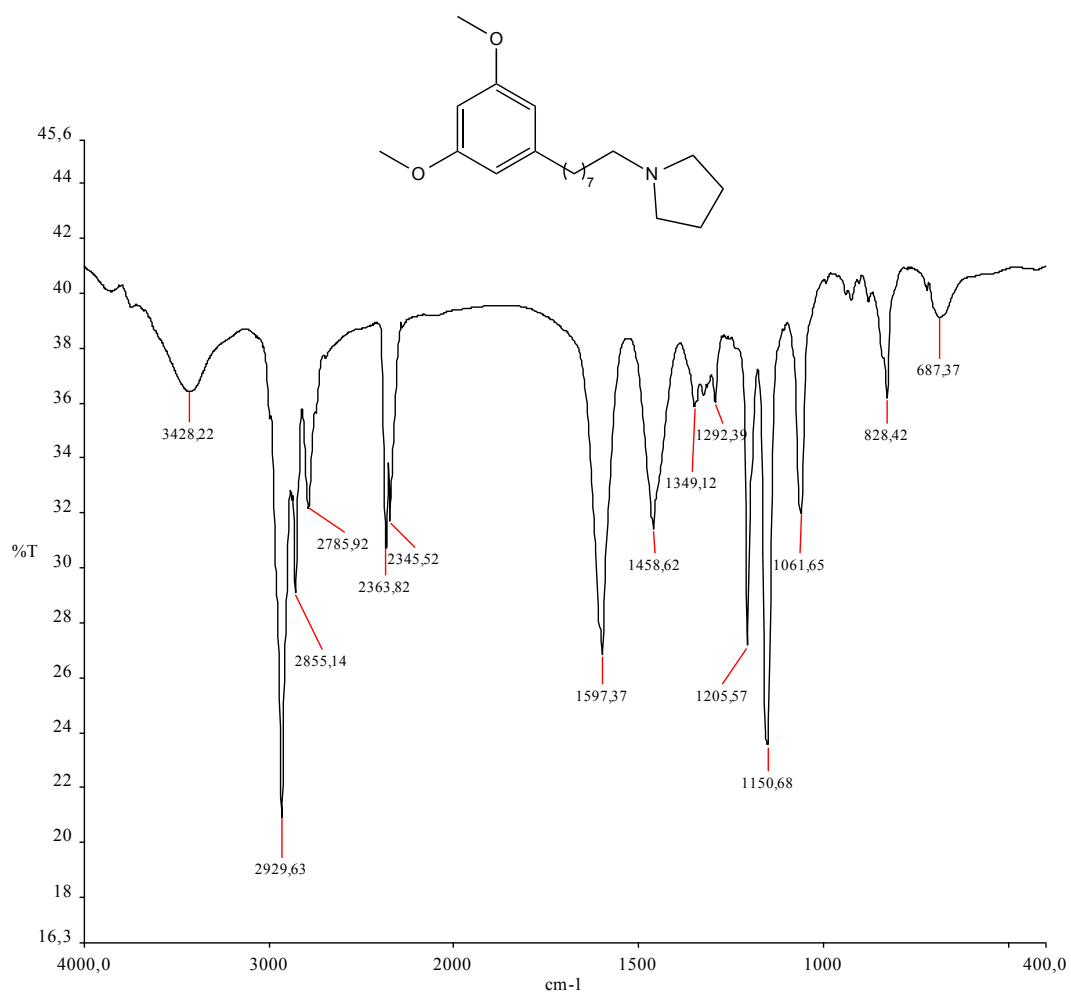
**ANEXO 35** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-(8-(3,5-dimetóxilfenil)octil)piperazin-1-il)pirimidina (LDT505, **52**)



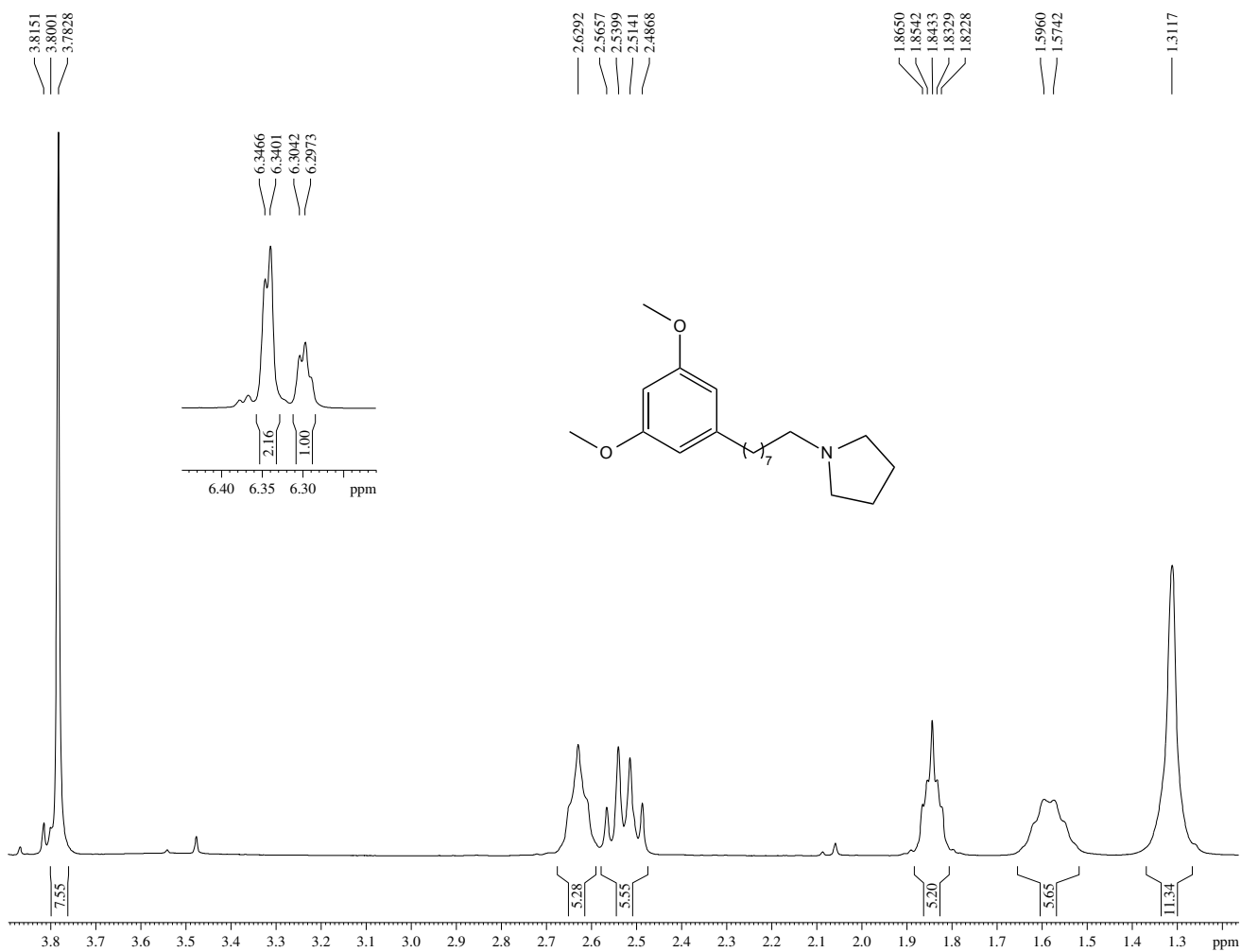
**ANEXO 36** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperazin-1-il)pirimidina (LDT505, **52**)



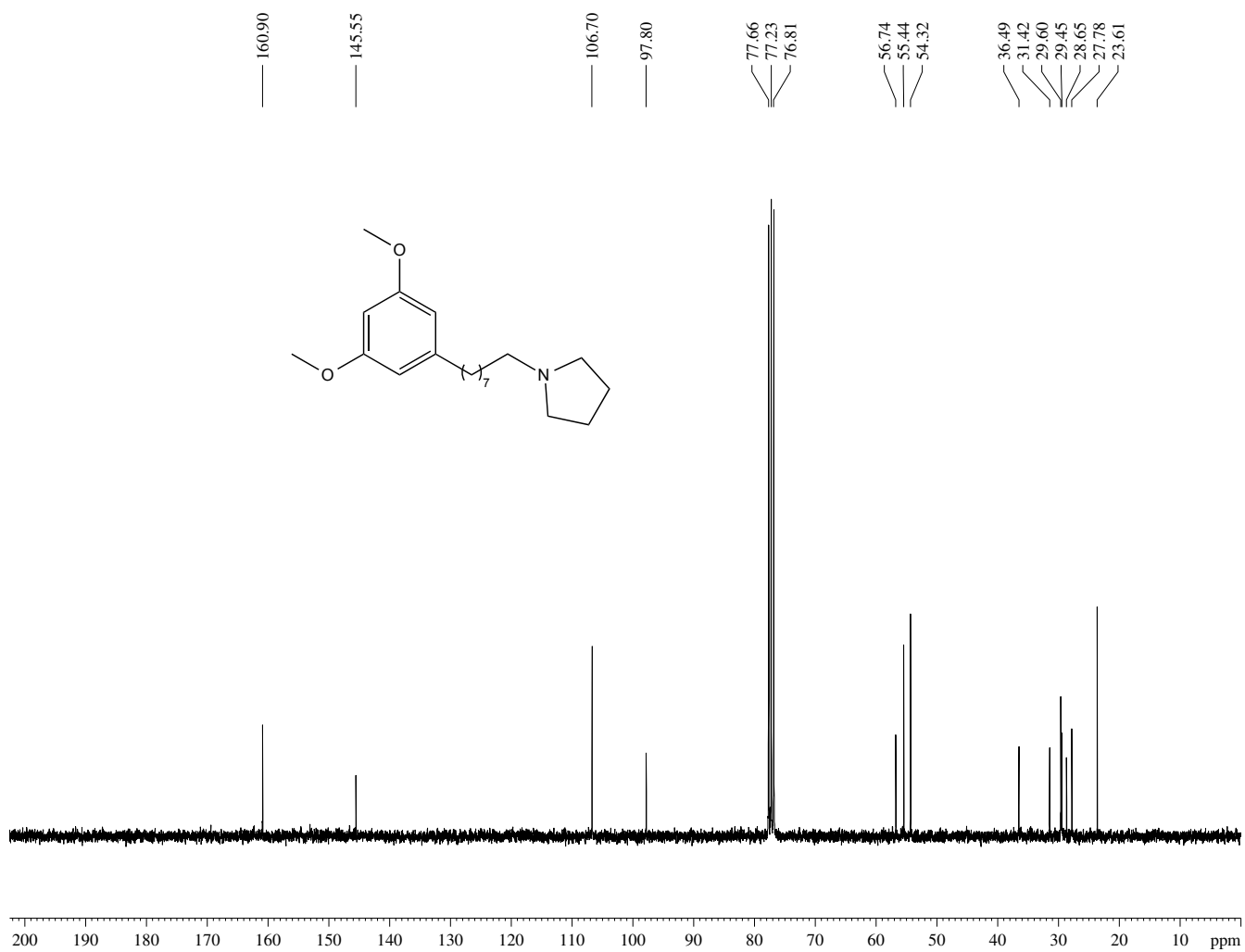
**ANEXO 37** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)pirrolidina (LDT506, 53)



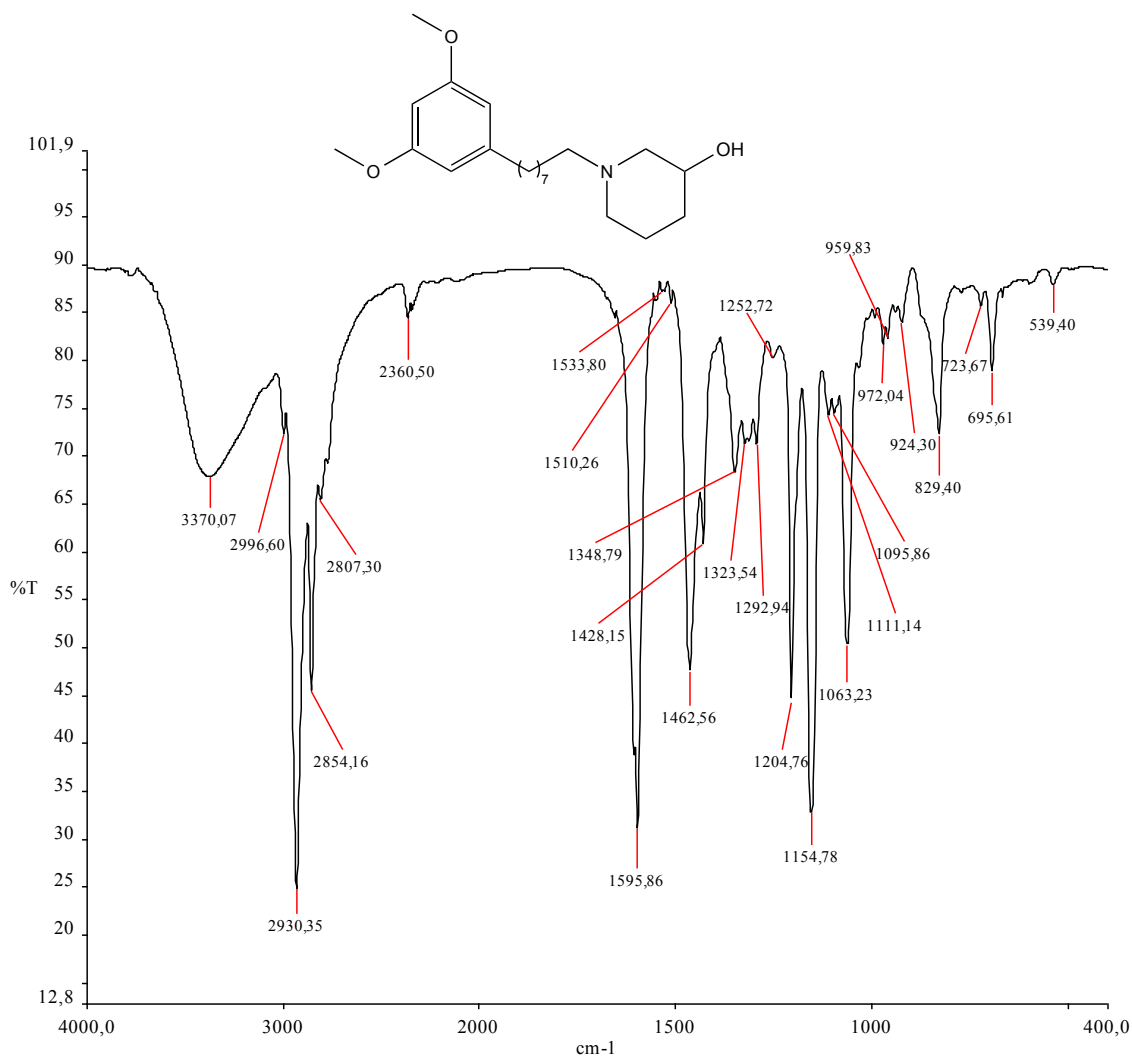
**ANEXO 38** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)pirrolidina (LDT506, 53)



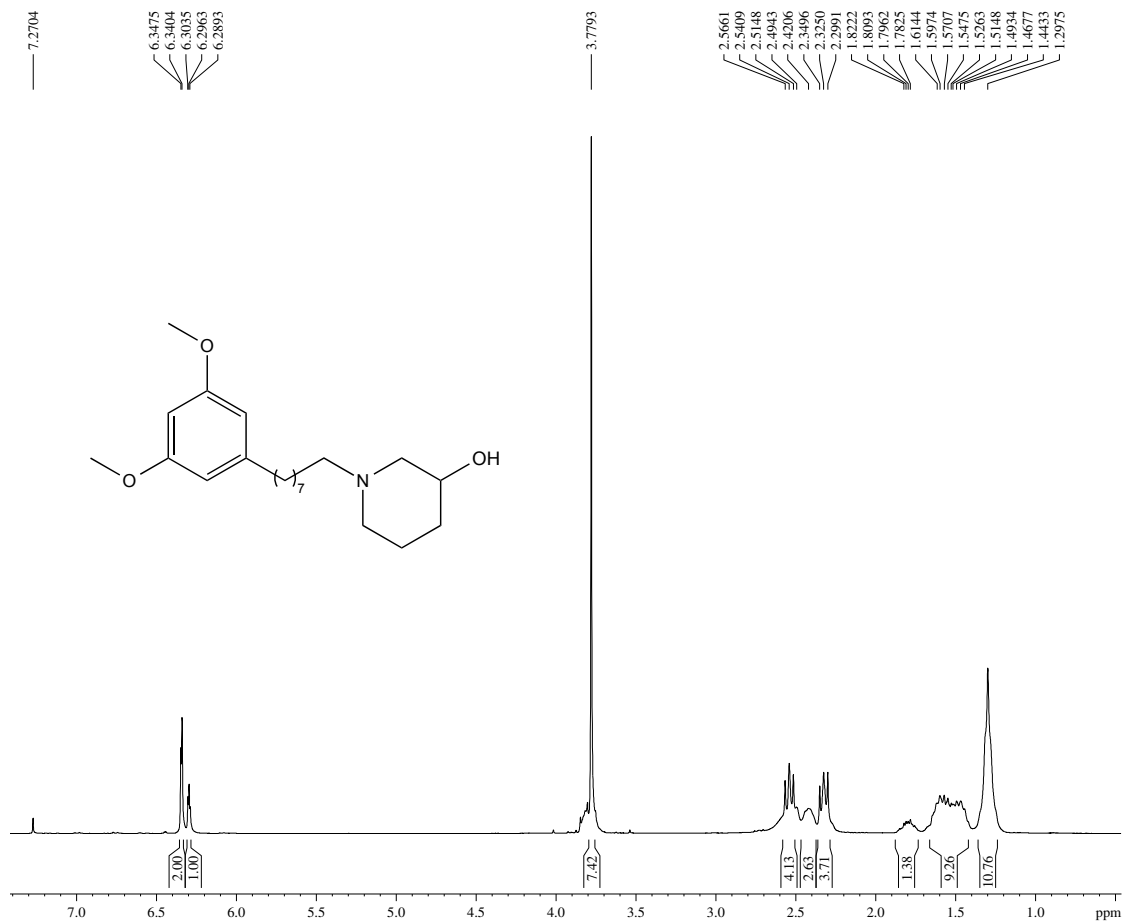
**ANEXO 39** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)pirrolidina (LDT506, 53)



**ANEXO 40** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)piperidin-3-ol (LDT510, **55**)

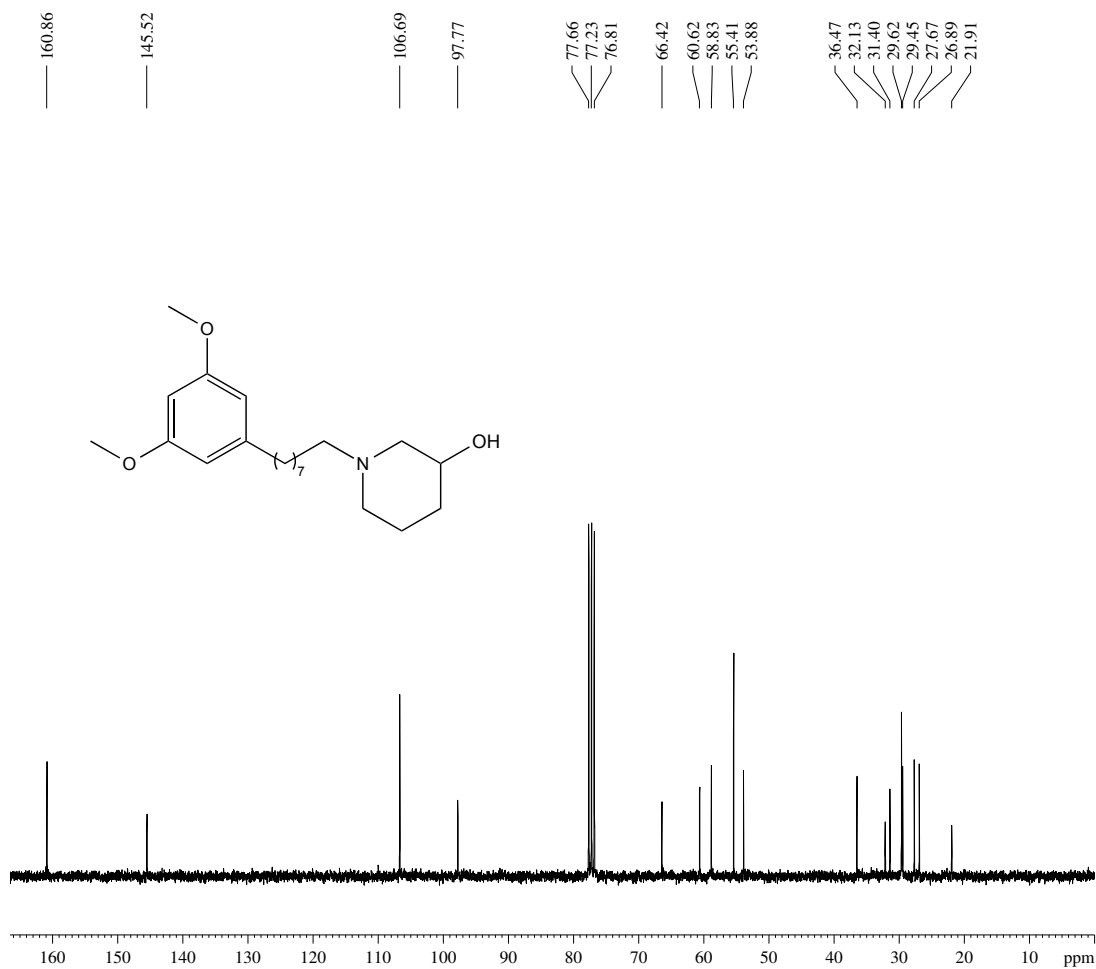


**ANEXO 41** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperidin-3-ol (LDT510, **55**)

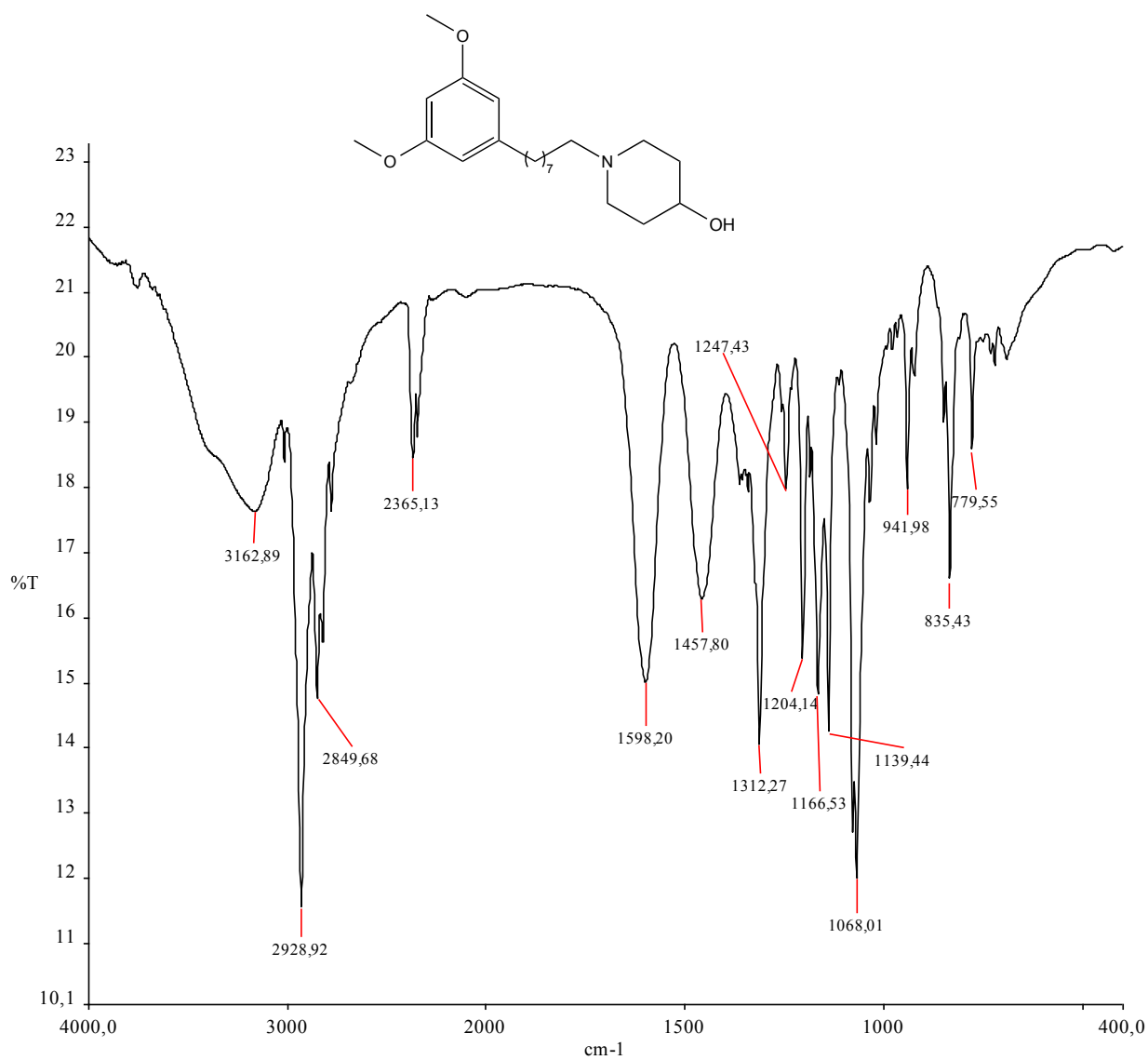




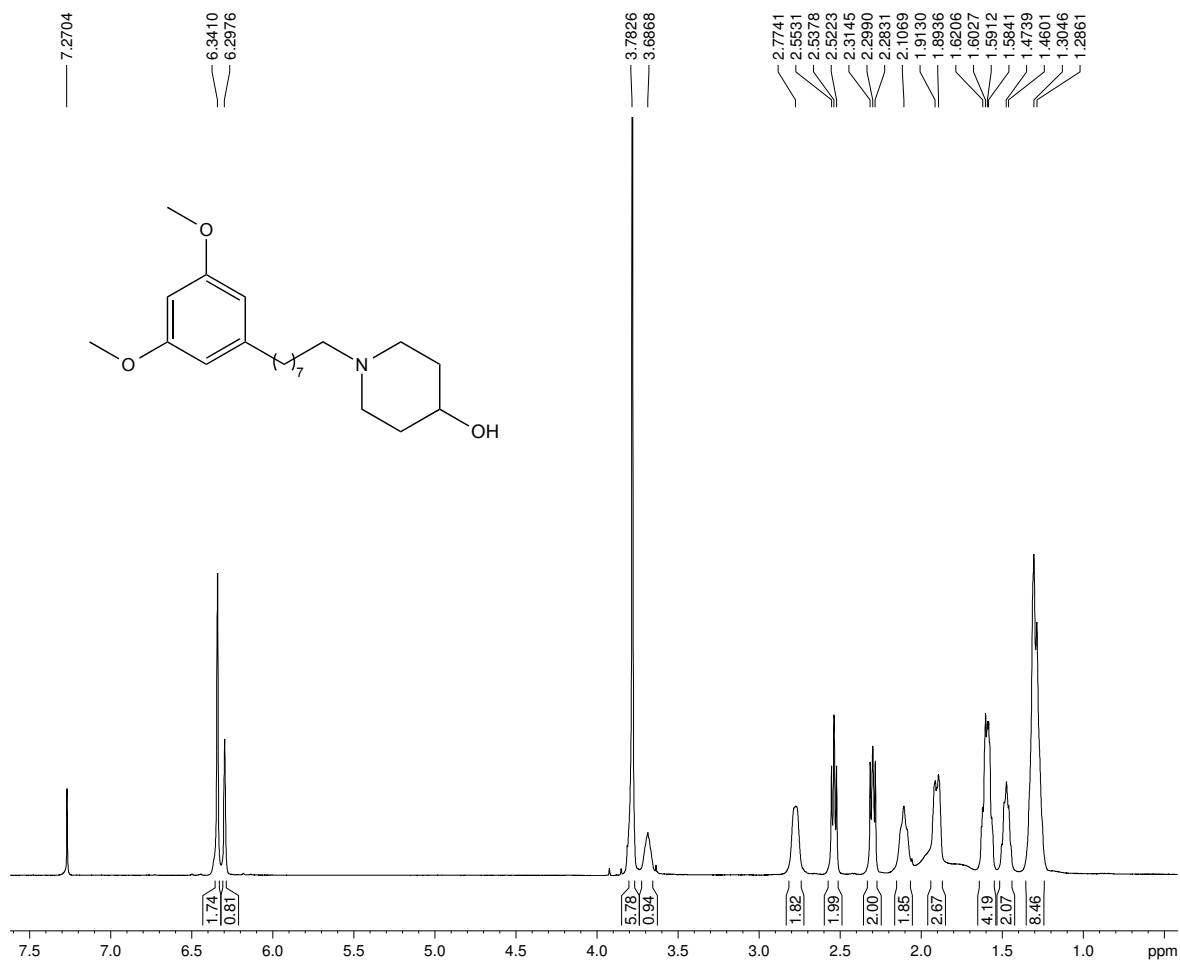
**ANEXO 42** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)piperidin-3-ol (LDT510, **55**)



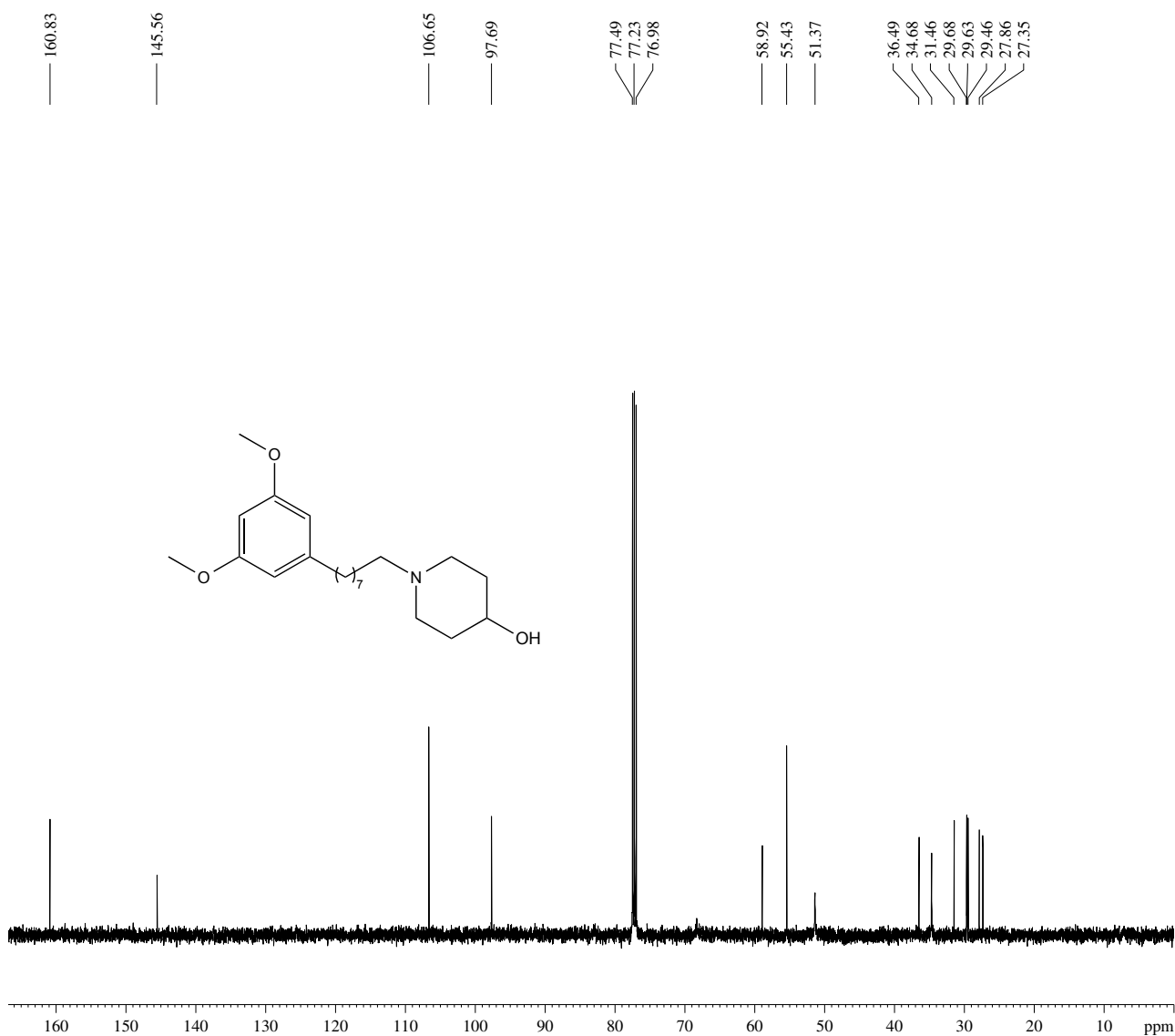
**ANEXO 43** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)piperidin-4-ol (LDT513, **56**)



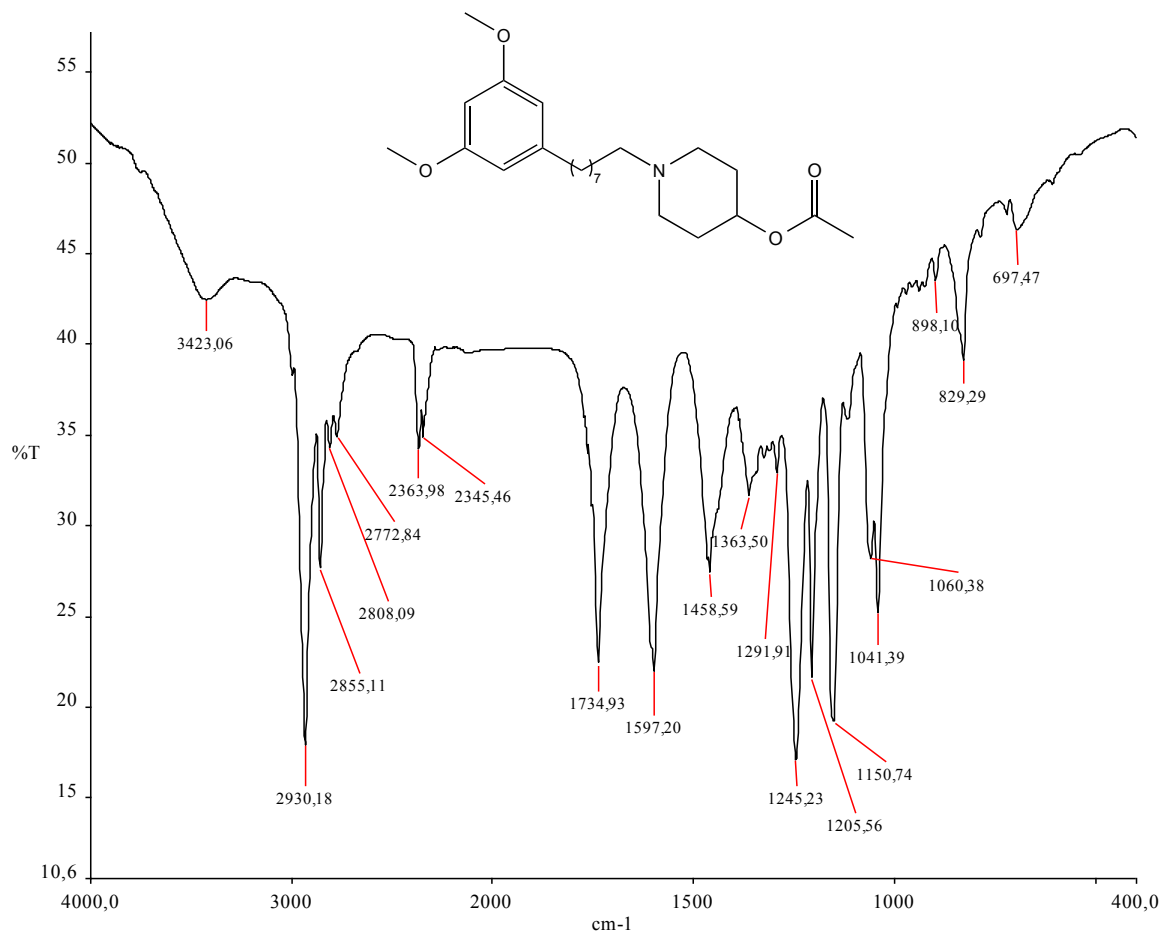
**ANEXO 44** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperidin-4-ol (LDT513, **56**)



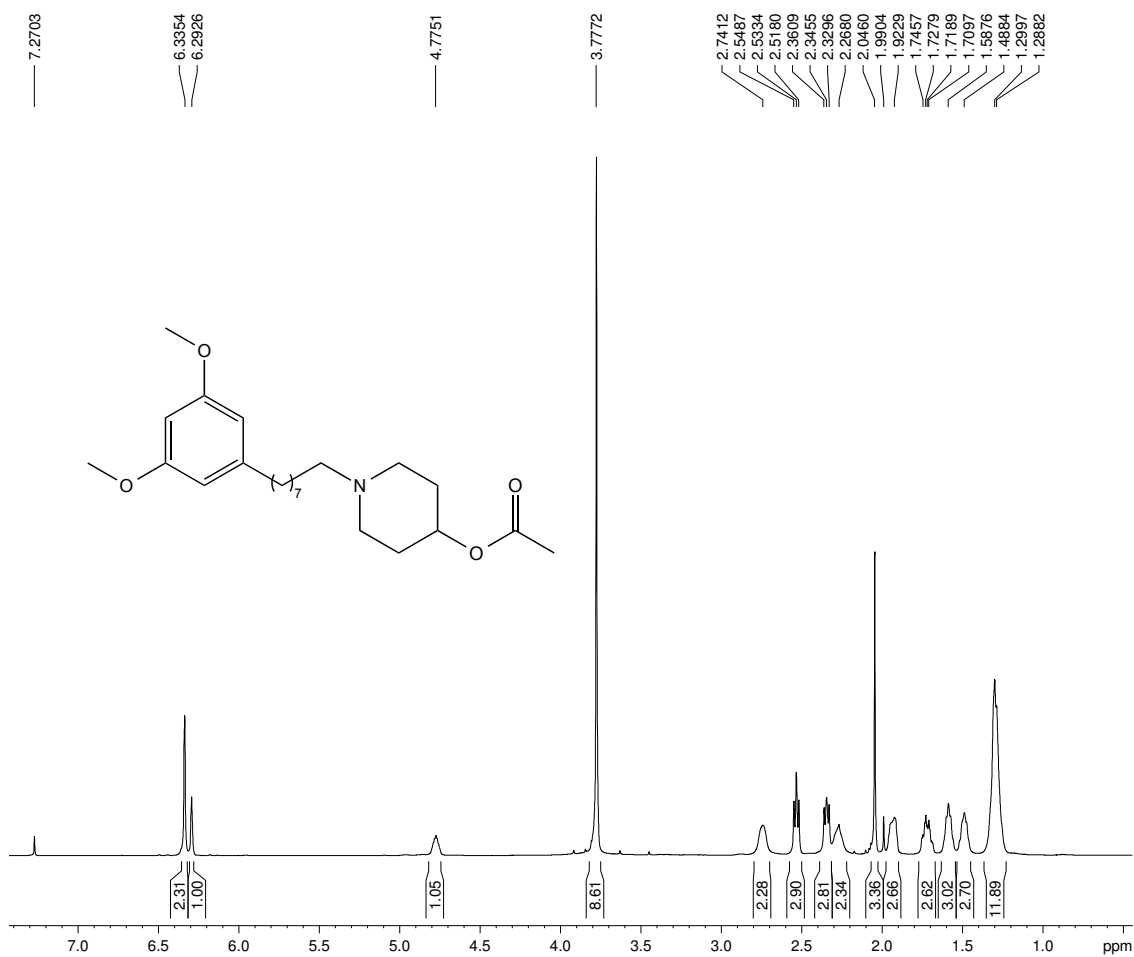
**ANEXO 45** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(8-(3,5-dimetóxifenil)octil)piperidin-4-ol (LDT513, **56**)



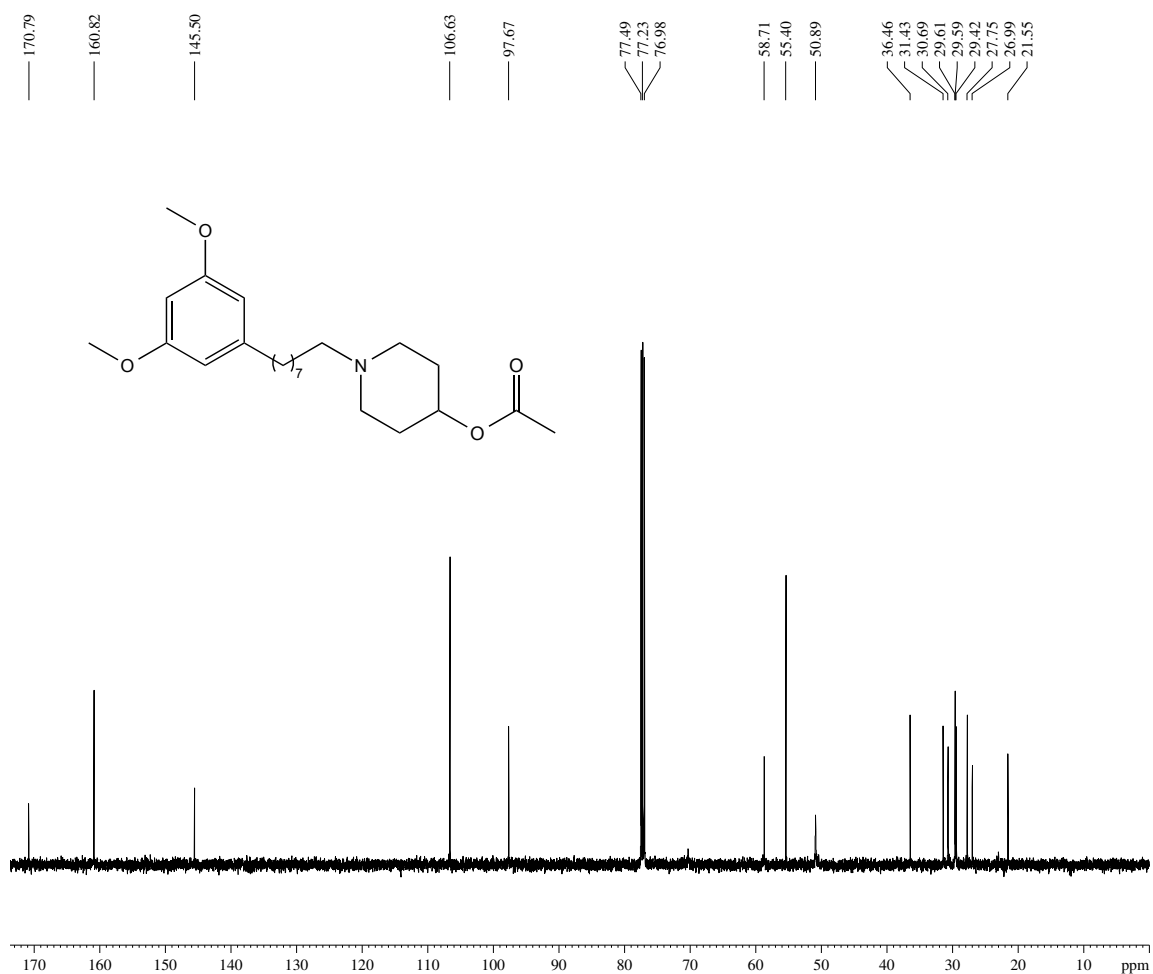
**ANEXO 46** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): Acetato de 1-(8-(3,5-dimetóxi)octil)piperidin-2-ila (LDT514, **60**)



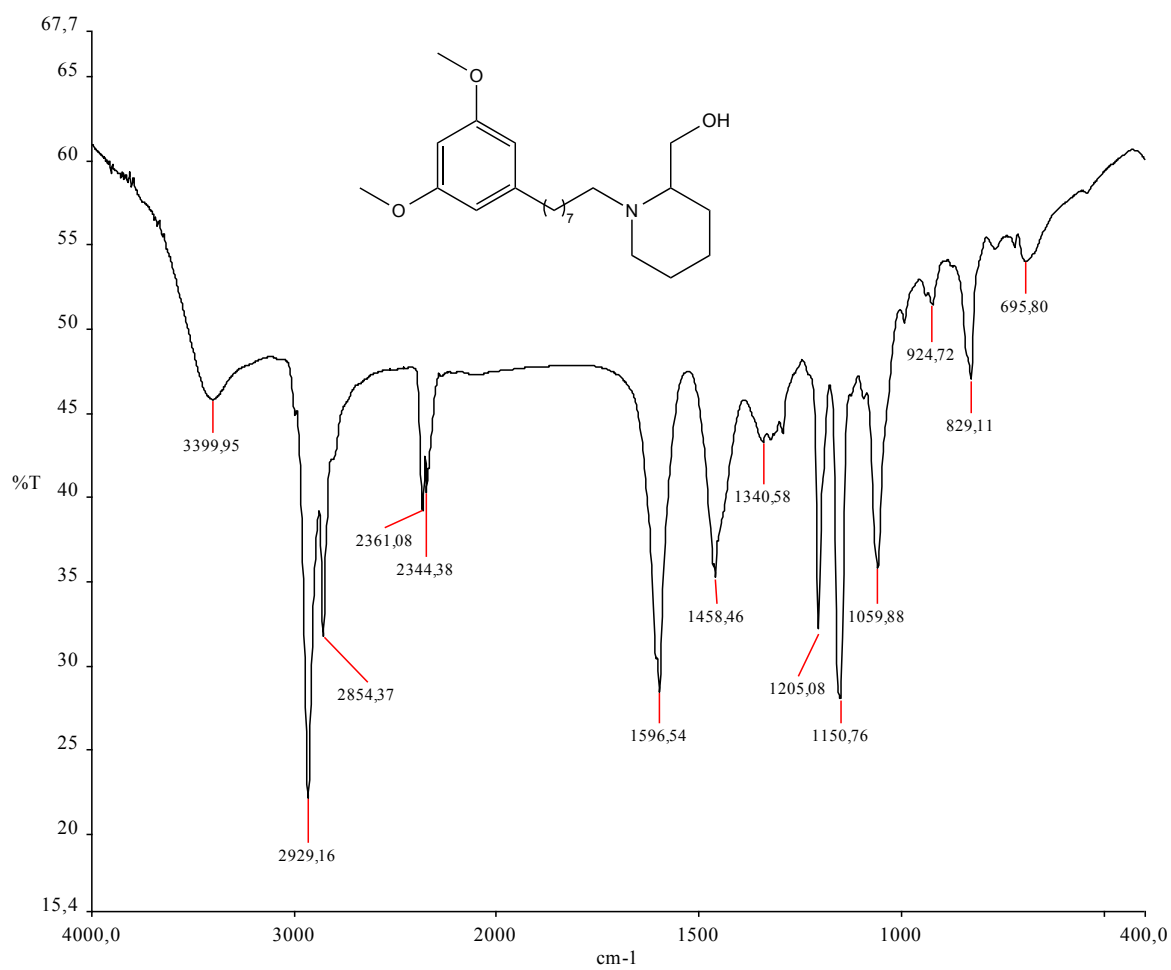
**ANEXO 47** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Acetato de 1-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperidin-2-ila (**60**)



**ANEXO 48** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Acetato de 1-(8-(3,5-dimetóxi)octil)piperidin-2-ila (LDT514, **60**)

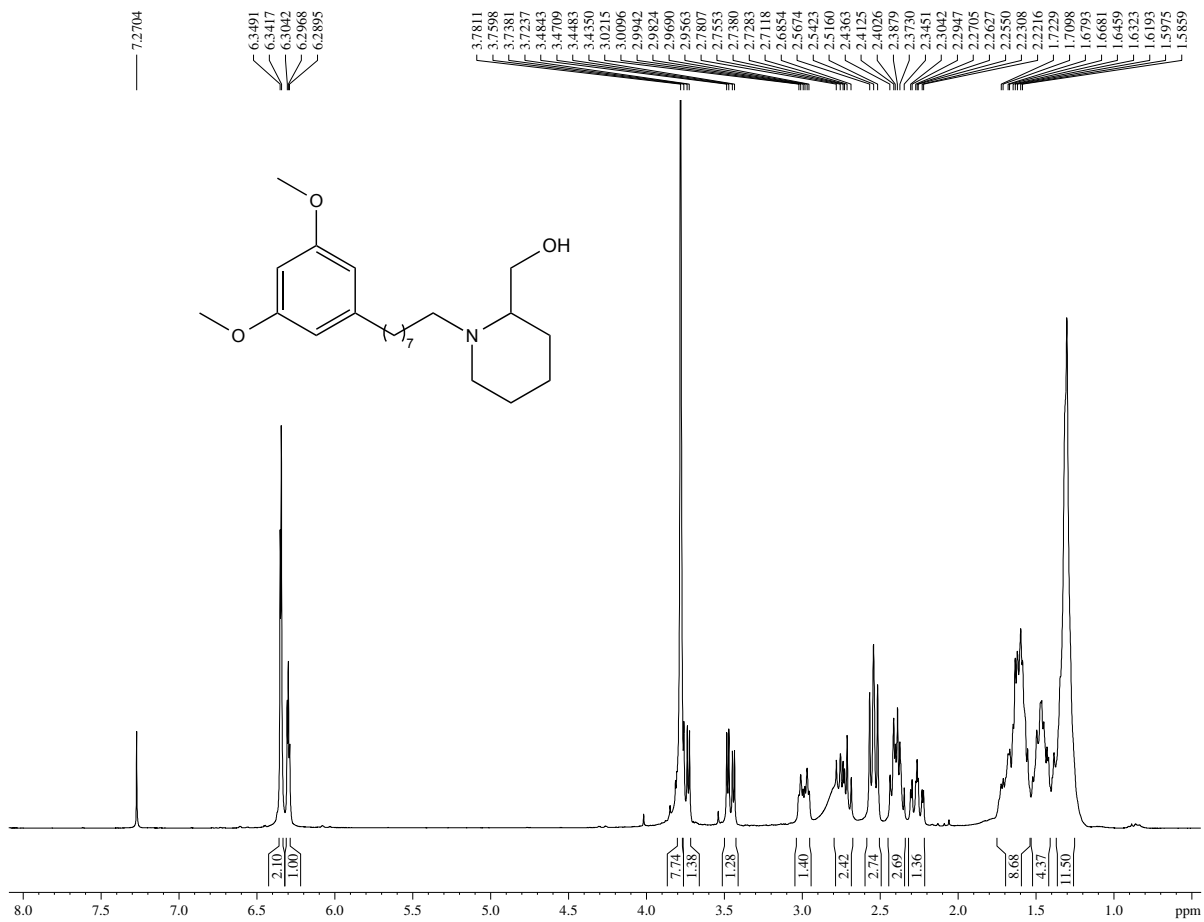


**ANEXO 49** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): (1-(8-(3,5-dimetóxi)fenil)octil)piperidin-2-il)metanol (LDT516, **57**)

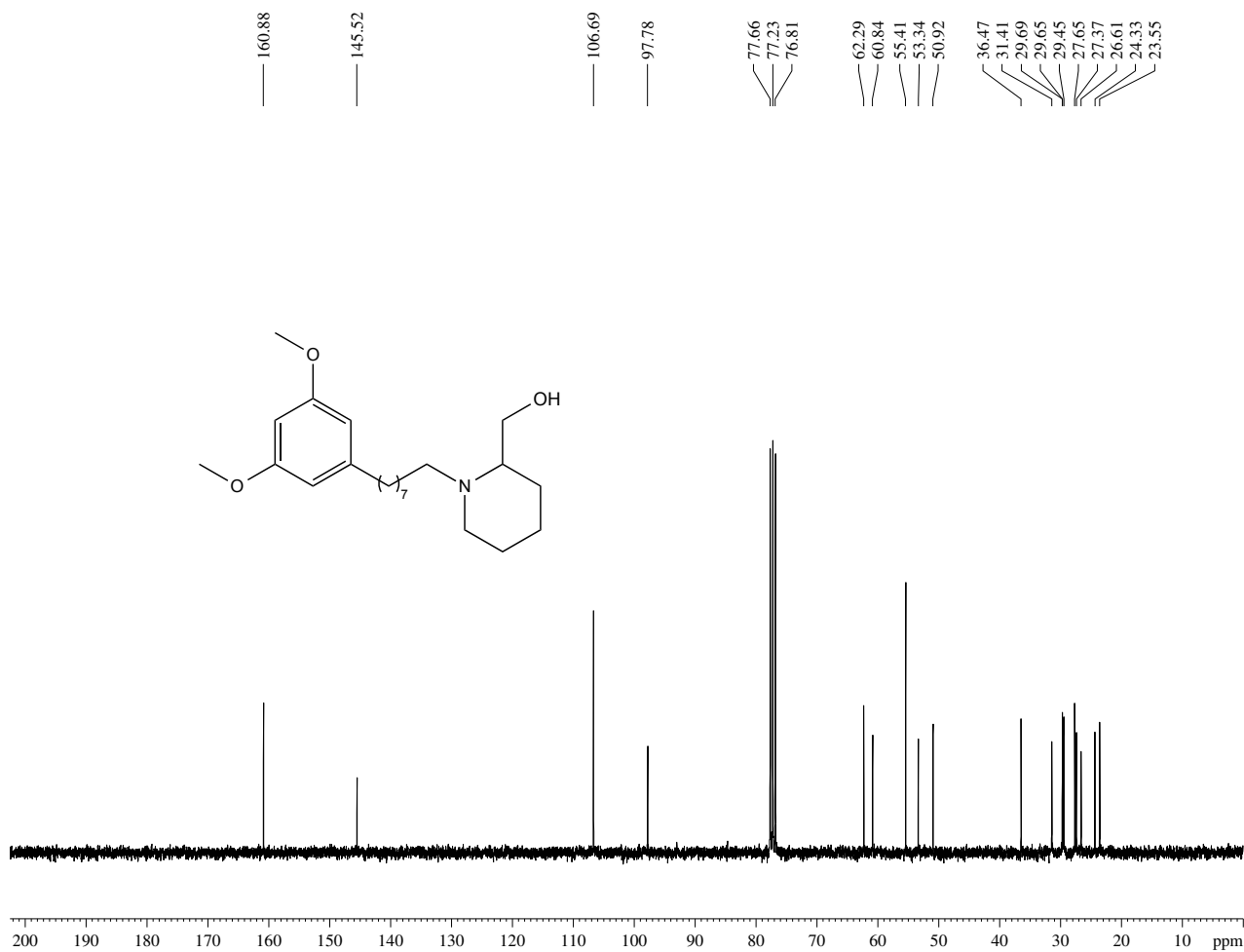




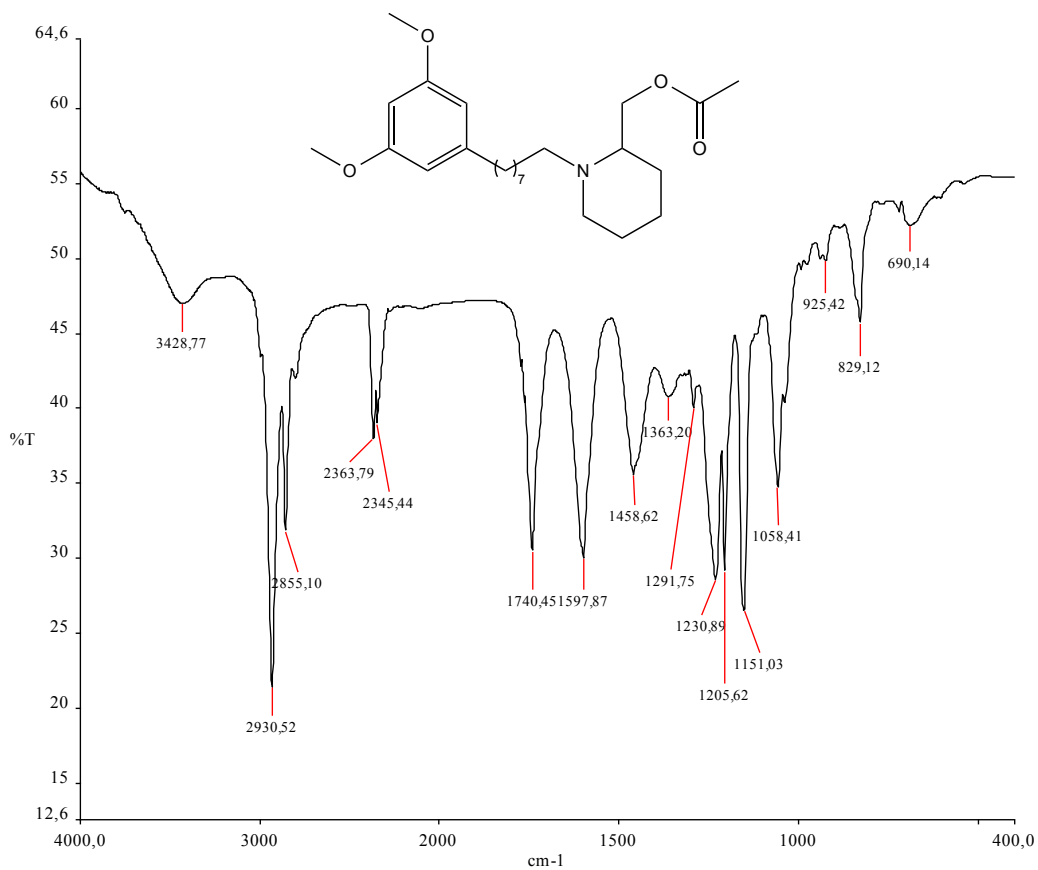
**ANEXO 50** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (1-(8-(3,5-dimetóxiifenil)octil)piperidin-2-il)metanol (LDT516, **57**)



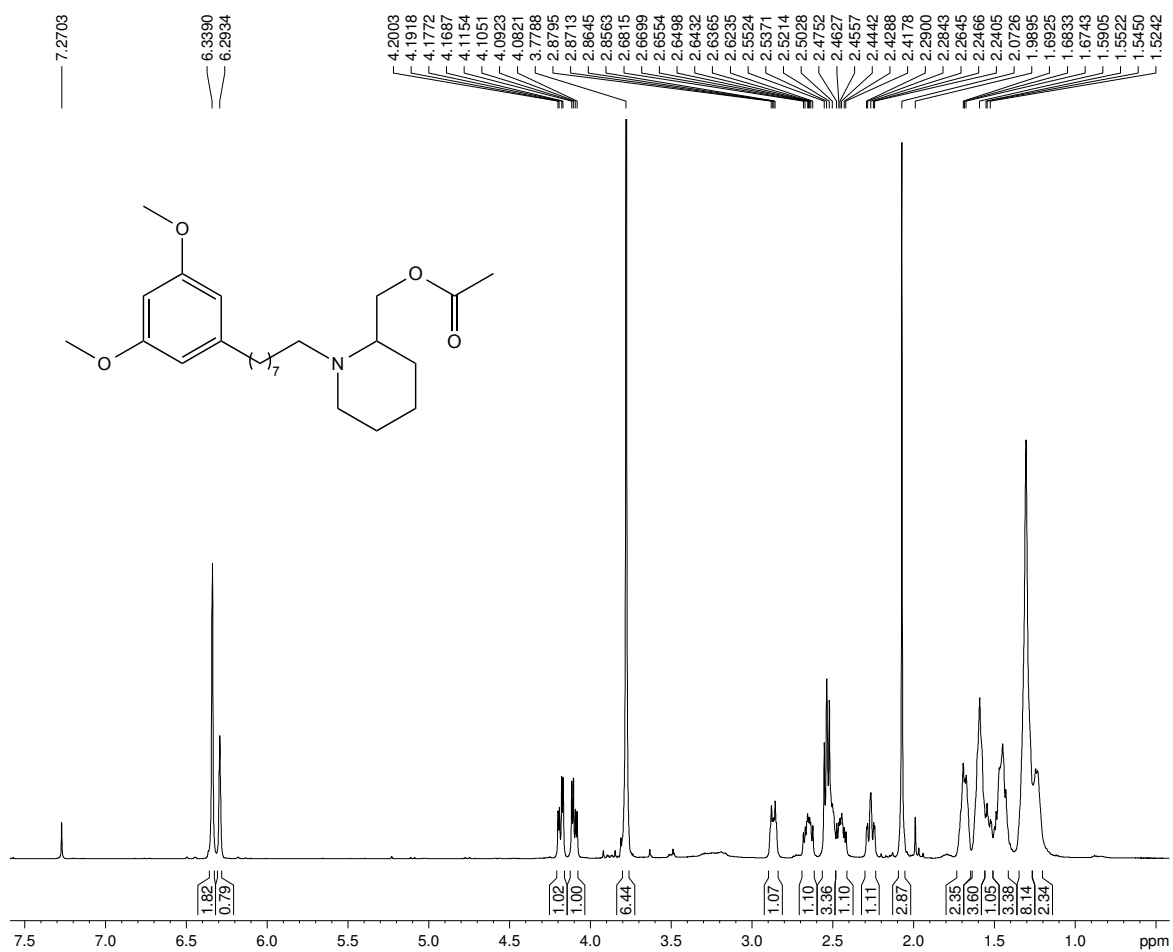
**ANEXO 51** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (1-(8-(3,5-dimetóxicfenil)octil)piperidin-2-il)metanol (LDT516, **57**)



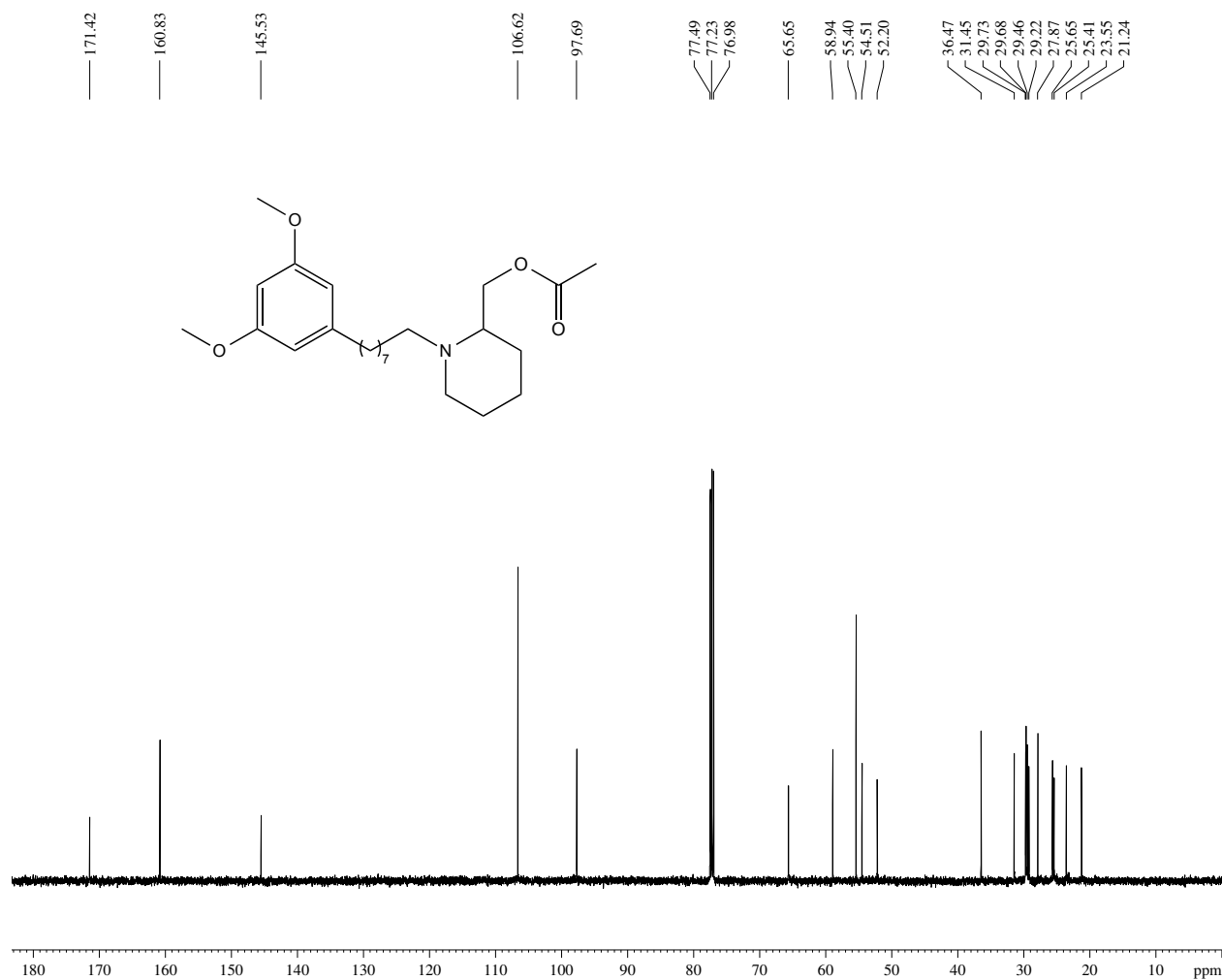
**ANEXO 52** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): Acetato de (1-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperidin-2-il)metila (LDT517, **61**)



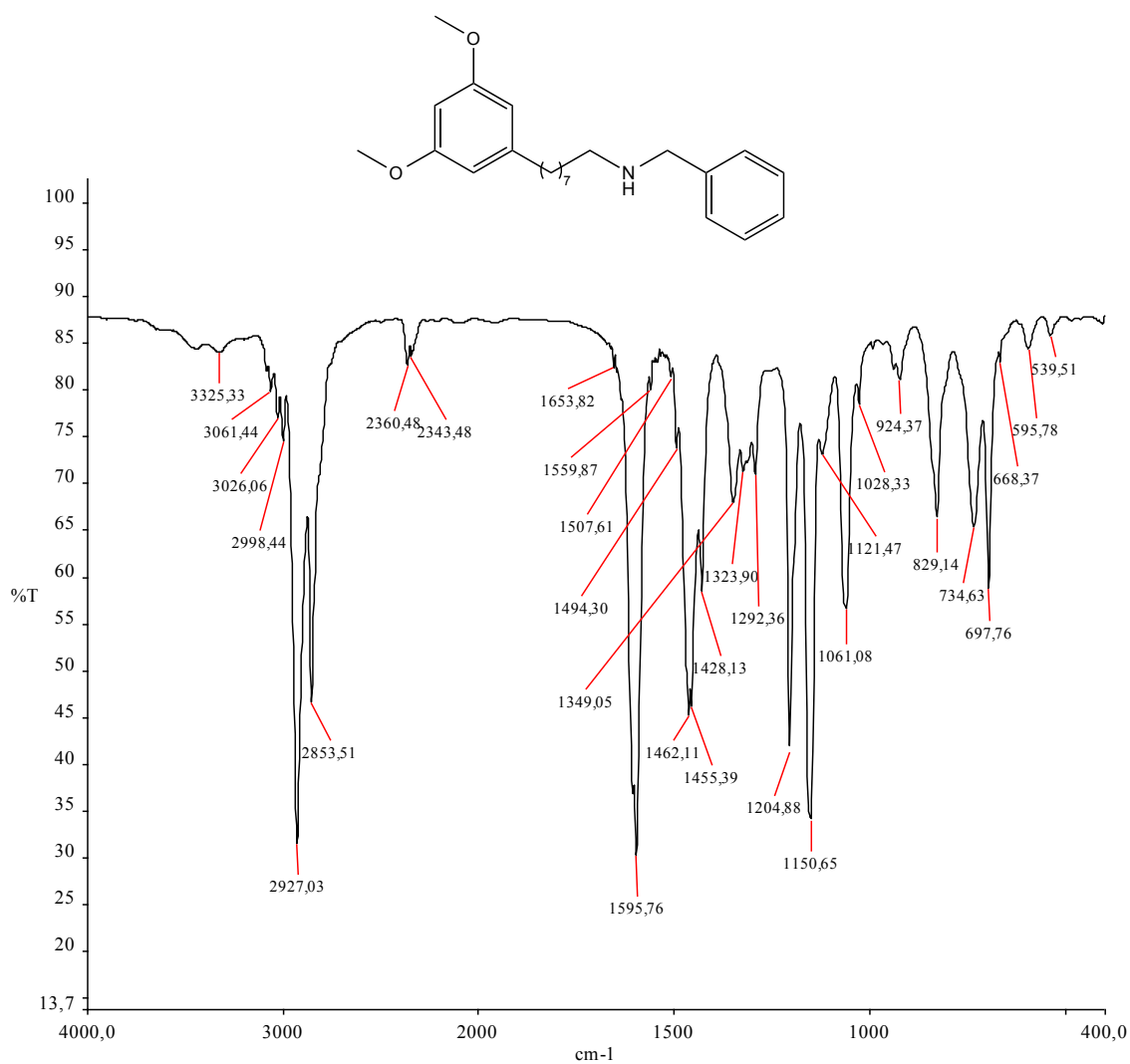
**ANEXO 53** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Acetato de (1-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperidin-2-il)metila (**61**)



**ANEXO 54** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Acetato de (1-(8-(3,5-dimetóxfenil)octil)piperidin-2-il)metila (**61**)



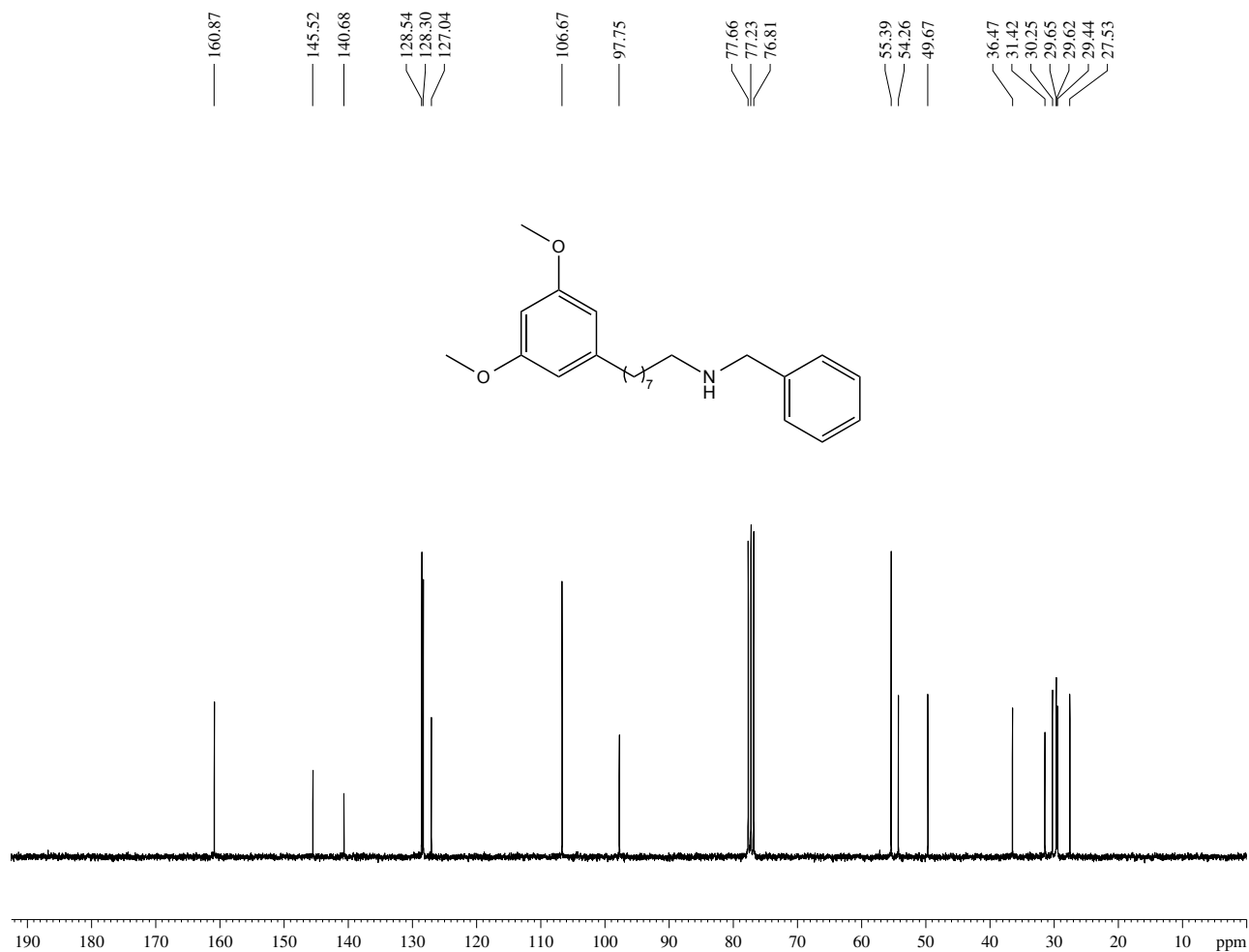
**ANEXO 55** – Espectro de Infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)octan-1-amina (LDT519, **58**)



**ANEXO 56** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)octan-1-amina (LDT519, **58**)

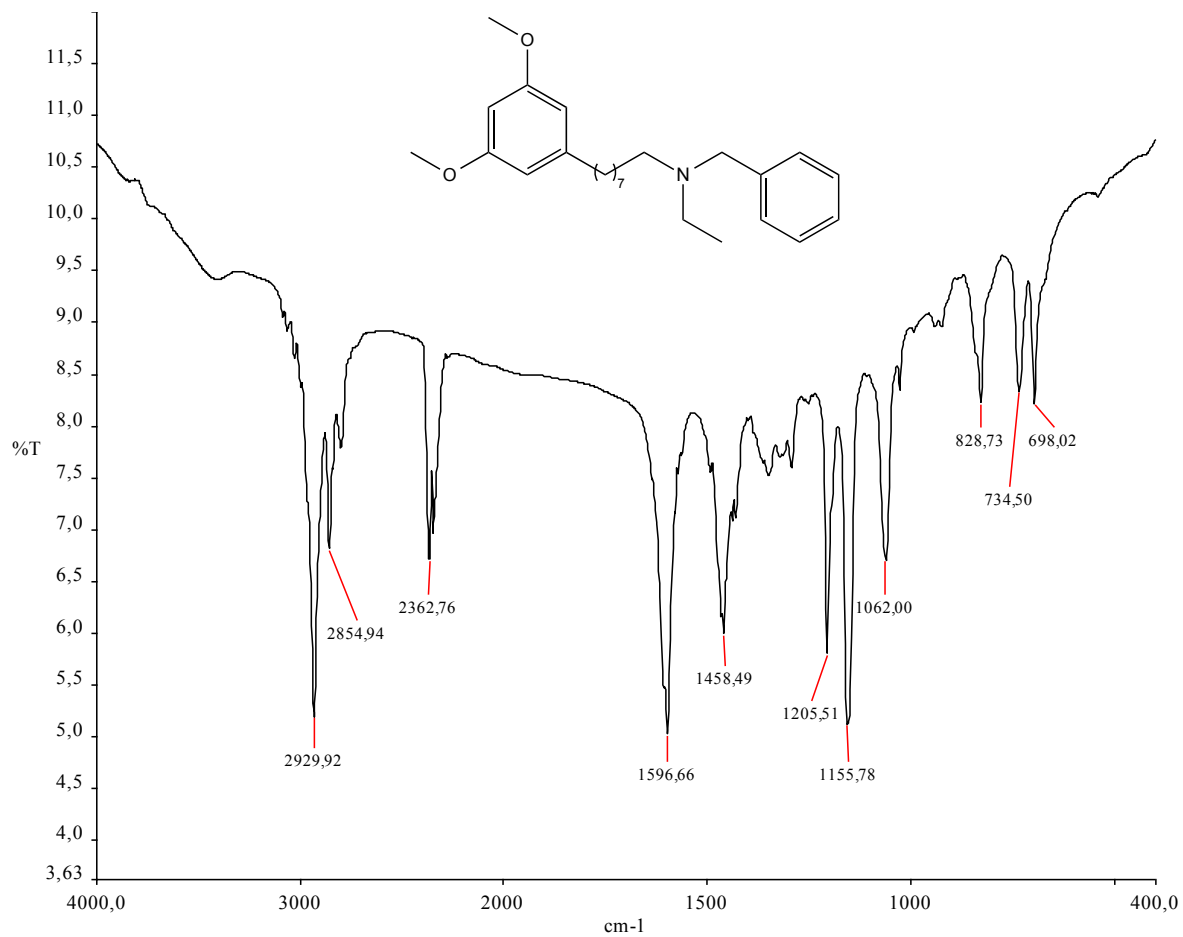


**ANEXO 57** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)octan-1-amina (LDT519, **58**)





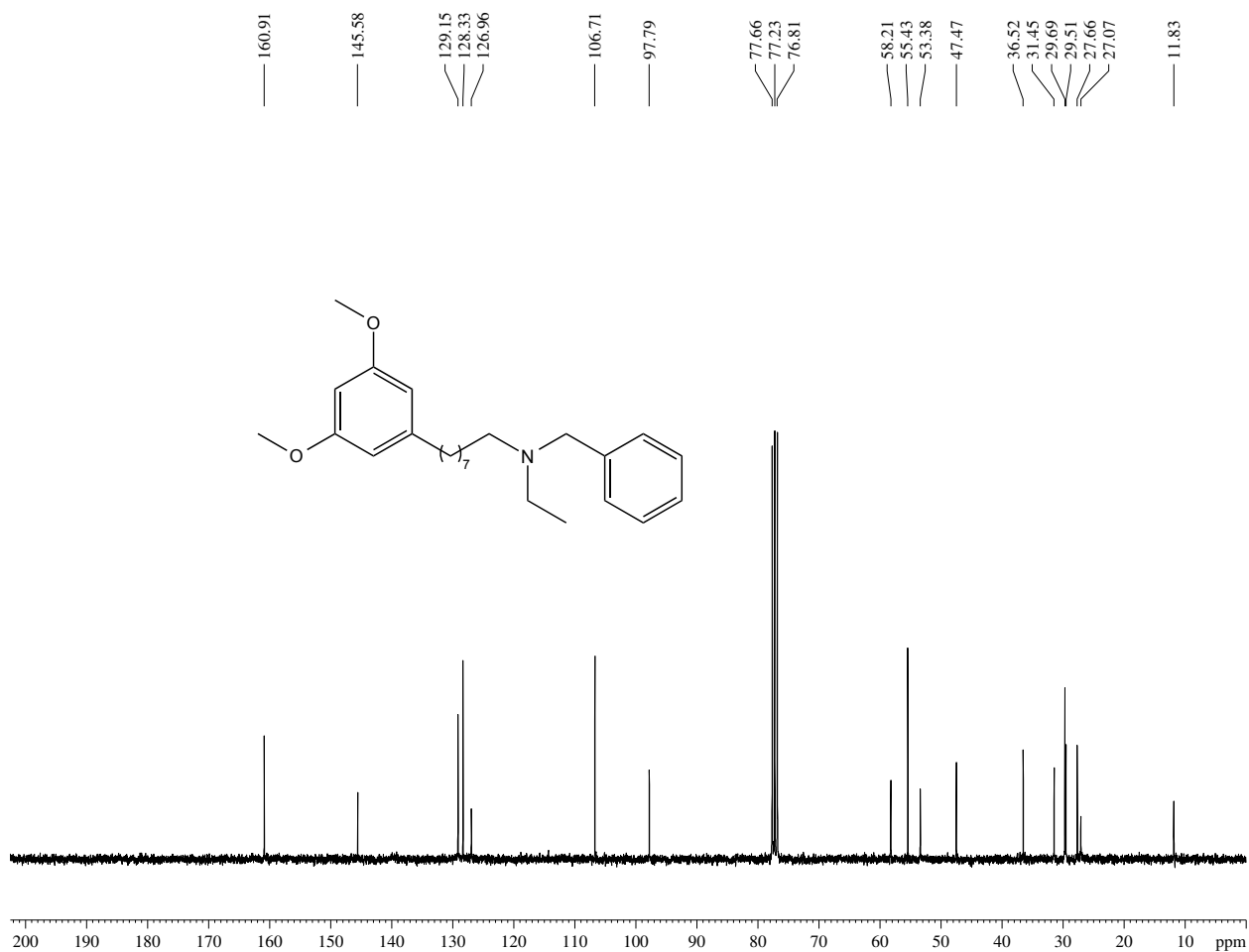
**ANEXO 58** – Espectro de Infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)-*N*-etiloctan-1-amina (LDT520, **54**)



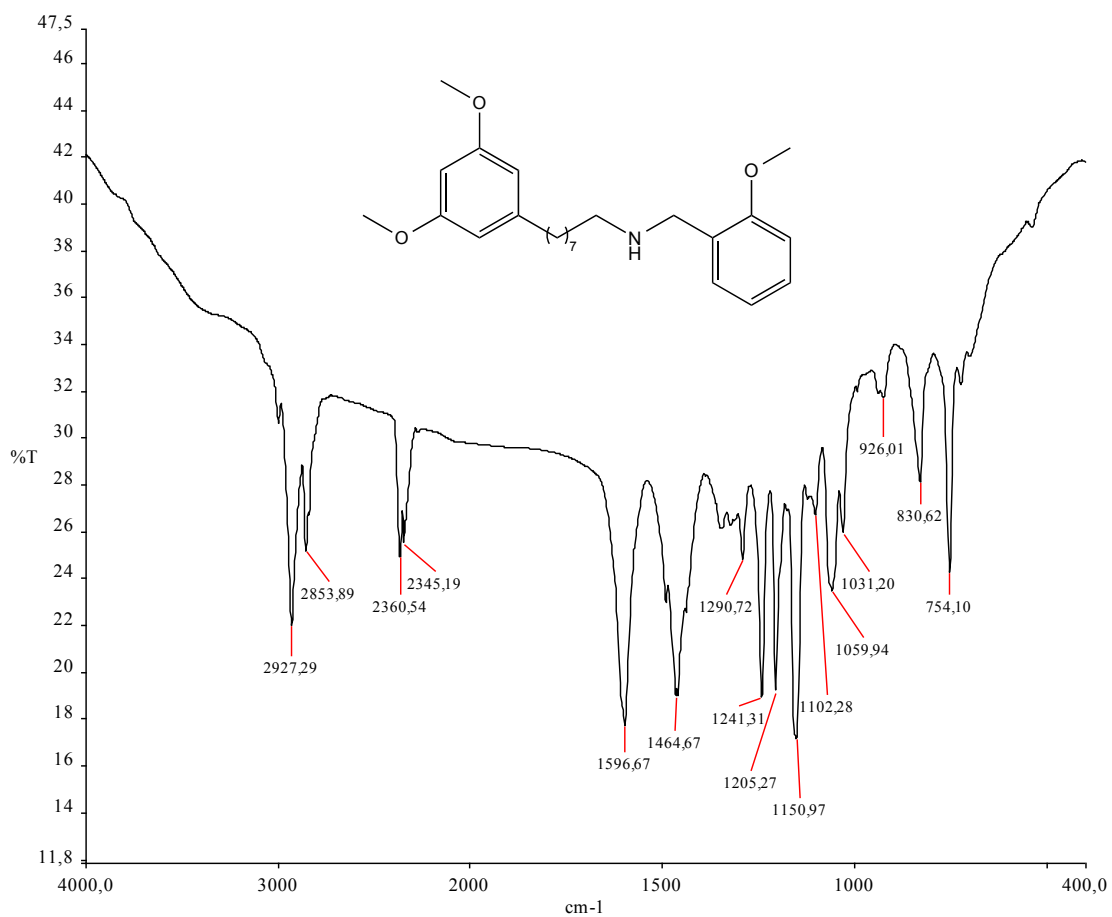
**ANEXO 59** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxiifenil)-*N*-etiloctan-1-amina (LDT520, **54**)



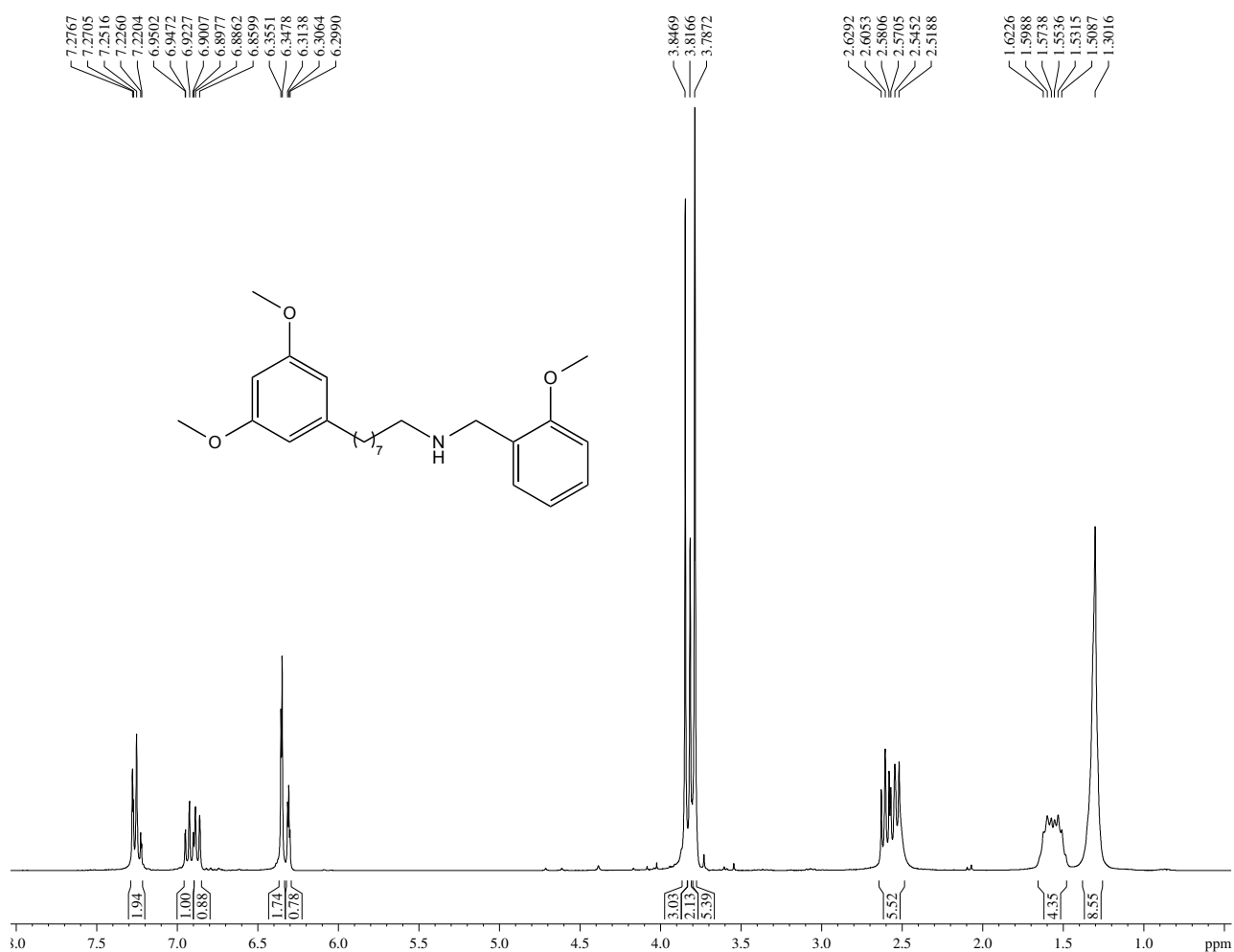
**ANEXO 60** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *N*-benzil-8-(3,5-dimetóxicfenil)-*N*-etiloctan-1-amina (LDT520, **54**)



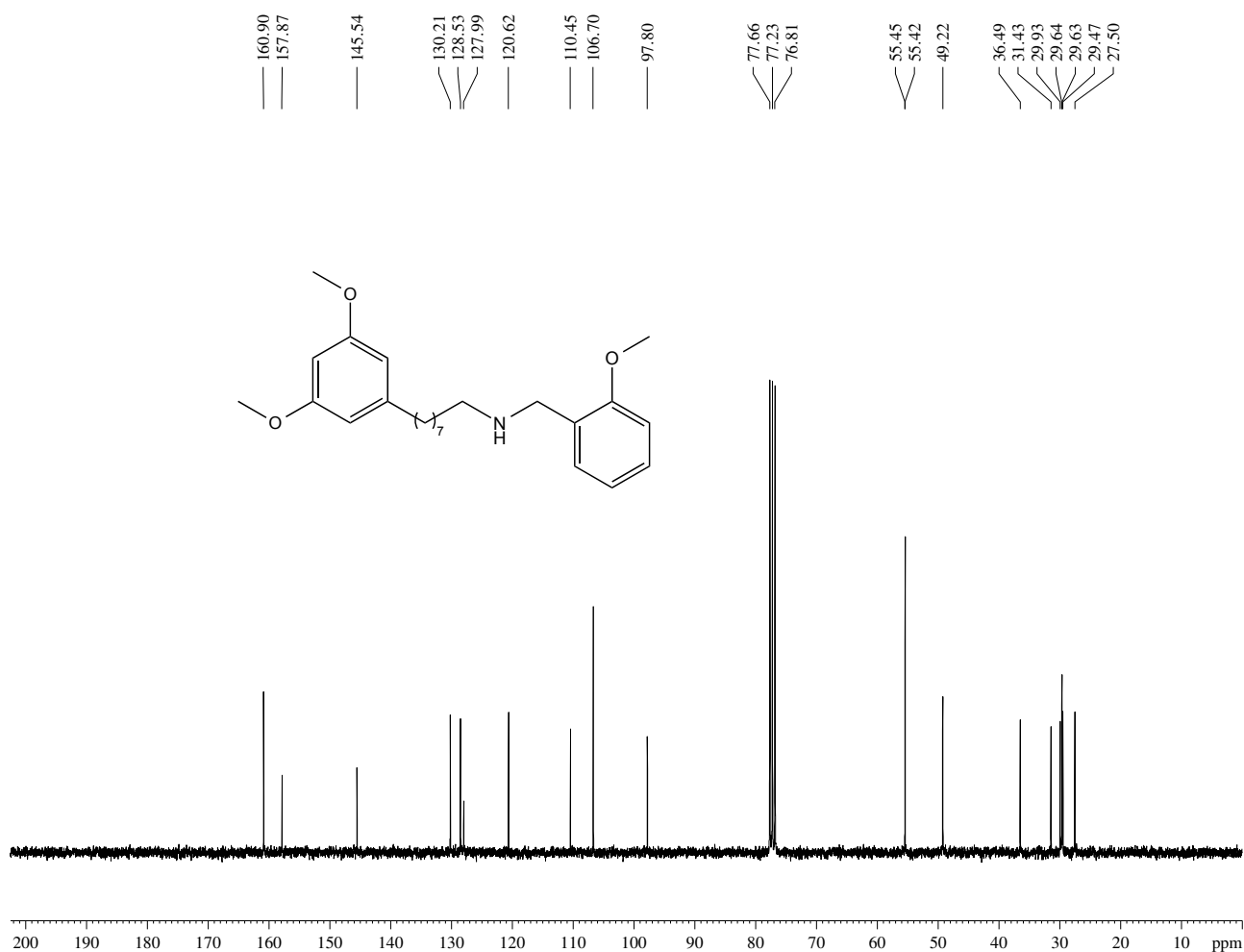
**ANEXO 61** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 8-(3,5-dimetóxiifenil)-*N*-(2-metóxi-benzil)octan-1-amina (LDT522, **59**)



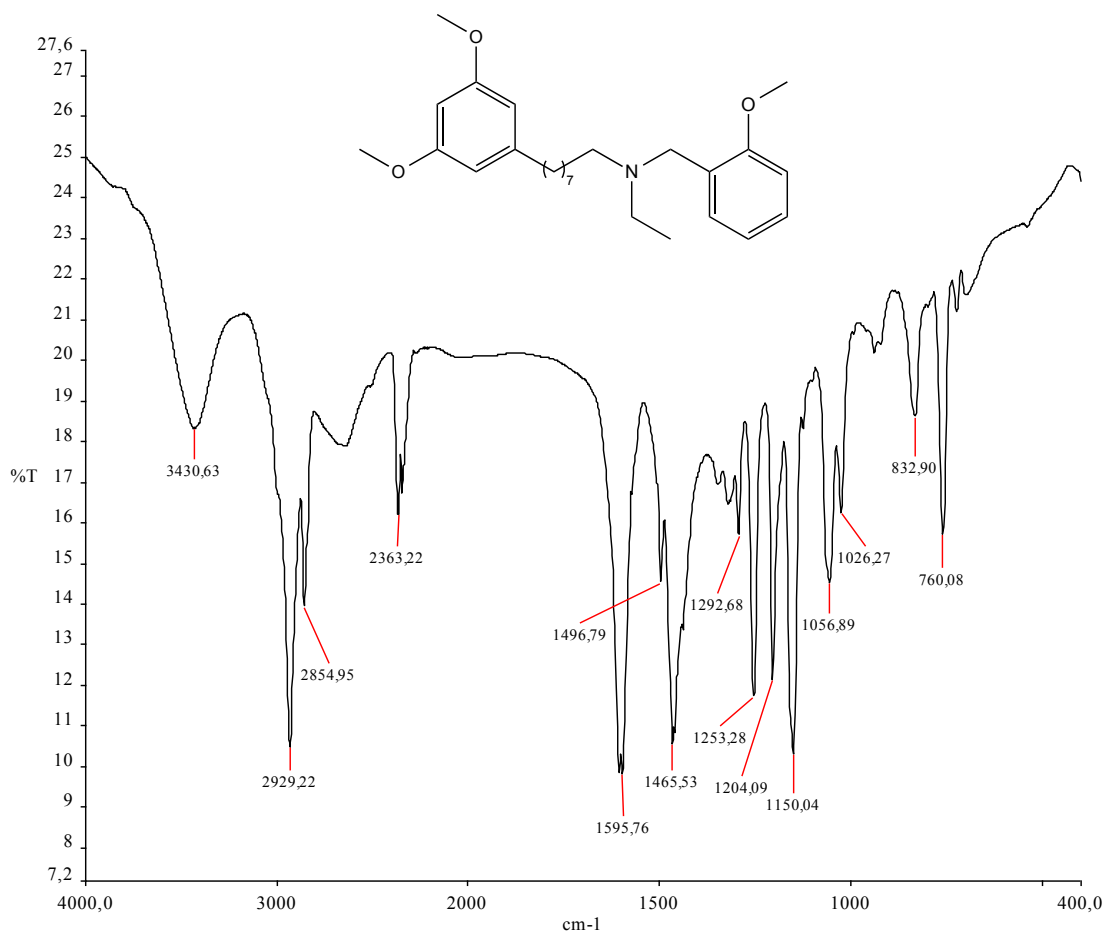
**ANEXO 62** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicfenil)-*N*-(2-metóxicbenzil)octan-1-amina (LDT522, 59)



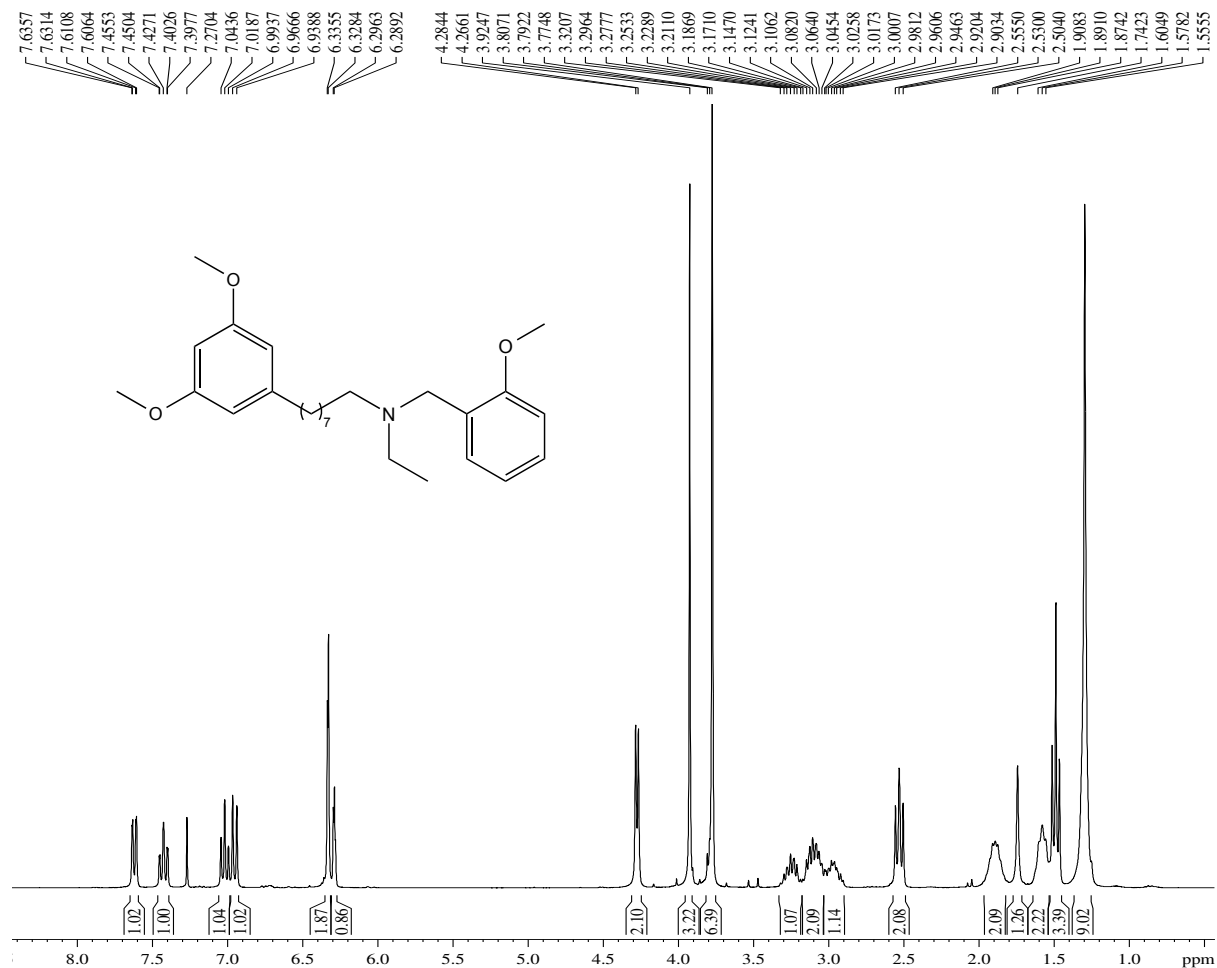
**ANEXO 63** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicifenil)-*N*-(2-metóxicetil)octan-1-amina (LDT522, 59)



**ANEXO 64** – Espectro de Infravermelho (  $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 8-(3,5-dimetóxfenil)-*N*-etil-*N*-(2-metóxi-benzil)octan-1-amina (LDT523, **62**)



**ANEXO 65** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicfenil)-*N*-etil-*N*-(2-metóxicbenzil)octan-1-amina (LDT523, **62**)





**ANEXO 66** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8-(3,5-dimetóxicifenil)-*N*-etil-*N*-(2-metóxicibenzil)octan-1-amina (LDT523, **62**)

