

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LAÍS FLÁVIA NUNES LEMES

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS AGENTES INIBIDORES DA
ACETILCOLINESTERASE PLANEJADOS A PARTIR DO CARDANOL
CANDIDATOS AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro

Brasília

2013

LAÍS FLÁVIA NUNES LEMES

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS AGENTES INIBIDORES DA
ACETILCOLINESTERASE PLANEJADOS A PARTIR DO CARDANOL
CANDIDATOS AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 21 de Fevereiro de 2013

Banca Examinadora

Luiz Antonio Soares Romeiro

Presidente

Maria Lucilia dos Santos

Examinador 1

Eloísa Dutra Caldas

Examinador 2

Brasília

2013

*Esta dissertação é dedicada a meu avô Euclesino Ferreira Leão in memoriam
usurpado de nossos dias de forma insidiosa, lenta e progressiva.*

AGRADECIMENTOS

À Deus que diante de sua onipotência e onisciência se fez e se faz presente em todos os momentos de minha trajetória.

Aos meus pais, Edivan de Souza Lemes e Neusa Nunes de Jesus Lemes pelo apoio e amor incondicional, pelos conselhos e pelo colo nos momentos de angústia. Aos meus sobrinhos Emanuely e Bruno Henrique pelos afagos e à minha irmã Cristiane Nunes Lemes pelo apoio e companheirismo.

Aos meus tios, Jaime dias da Cruz e Elzi das Graças Nunes Cruz pelo suporte e amor durante todos esses anos de convivência. Aos meus primos Luciene, Lucival, Maria, Silvana e cônjuges pelo acolhimento, força e carinho.

Ao professor Dr. Luiz Antonio Soares Romeiro pela orientação, discussões teóricas, pelas oportunidades, dedicação, paciência, pelo exemplo de profissional e ser humano, e pelos ensinamentos sobre a engenharia na criação de moléculas e interpretação de seus modos de ação.

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, Isis Nem de Oliveira e Marina Boni pela realização dos ensaios farmacológicos.

Ao Laboratório Central Analítica da Universidade Católica de Brasília (UCB) e a técnica Margareth Amaral dos Santos Marques pela realização dos espectros de IV.

À Central Analítica do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB), a professora Inês S. Resk e Aline Lima de Oliveira, pela concessão de espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C .

Ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará, a Gilberto R. Silveira e a Patrícia Coelho pela concessão de espectros RMN ^1H e RMN ^{13}C .

À Capes pela concessão de bolsa de estudos.

Aos amigos do LADETER pelo incentivo, discussões e companheirismo. Em especial a Vinícius Correia pelo apoio e discussões durante a jornada de aulas, nos estudos sintéticos e na racionalização de resultados, e a Luciana Camargo Nascente e Andressa Oliveira pelas palavras de força, pelo suporte no desenvolvimento do trabalho, discussões e momentos agradáveis de descontração.

Às amigas, Anna Karlla Santos, Ana Luce França, Letícia Quinderé, Marcella Rios, Simone Rodrigues e Talyta Vieira pelo incentivo, pelos momentos de força, descontração e por me ajudarem a focar meus objetivos. Em especial a Marcella Rios pela paciência e pelos momentos de lazer.

Às amigas de infância, Alessandra Mendonça, Ana Paula Santana e Daniela Mendonça pelo apoio, momentos lúdicos e por se fazerem presentes mesmo que às vezes por meio de um 'curtir'.

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

“A utopia está lá no horizonte. Aproximo-me dois passos, ela se afasta dois passos. Caminho dez passos e o horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe, jamais alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para isso: para que eu não deixe de caminhar.”

Eduardo Galeano

RESUMO

No âmbito do programa de pesquisa que visa à utilização dos lipídeos fenólicos do líquido da castanha do caju como arcabouços moleculares no desenvolvimento de novos compostos candidatos a agentes terapêuticos, descrevemos neste trabalho a síntese e a avaliação farmacológicas de novos inibidores da enzima acetilcolinesterase, planejados a partir do cardanol por meio da estratégia de hibridação molecular de subunidades de reconhecimento molecular do homodímero Bis-7-tacrina e donepezil. Neste contexto, foram sintetizados 25 compostos por meio de metodologia convergente, fornecendo os derivados-alvo em rendimentos de bons a excelentes (55-97%). Os resultados farmacológicos referentes à inibição da AChE evidenciaram a capacidade desses ligantes atuarem sobre a enzima, onde os derivados benzilamínicos apresentaram melhor perfil inibitório com valores de IC_{50} entre 6,6-17,2 μM . Os derivados piperazínicos substituídos em *N4*, não apresentaram atividade inibitória significativa, assim como os bioisósteros, com exceção do LDT140 com IC_{50} 26,4 μM . Os derivados piperidínicos carbamoilados e acetilados apresentaram bons resultados, especialmente os substituídos na posição 3 (LDT149, IC_{50} 16,2 μM e LDT150, IC_{50} 14,3 μM), sugerindo reconhecimento molecular acetilcolina-*like*, com distância entre a carbonila e o nitrogênio quartenário (4,90 Å) próxima ao substrato endógeno acetilcolina (4,92 Å). Estudos computacionais em modelagem molecular, resolução enantiomérica e a avaliação da atividade antiagregante βA induzida pela AChE compreendem às perspectivas deste trabalho para validação do planejamento estrutural visando a obtenção de inibidores duais.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Acetilcolinesterase; LCC; Cardanol.

ABSTRACT

In the scope of a research program that aims the use of phenolic lipids of the cashew nutshell liquid as molecular scaffold in the development of new compounds candidates to therapeutic agents, we describe in this work the synthesis and pharmacological evaluation of novel inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) designed from cardanol by molecular hybridization strategy of the molecular recognition subunit of Bis-7-tacrine homodimer and donepezil. Thus, 25 compounds were synthesized by converged methodology providing the target compounds in good to excellent yields (55-97%). The pharmacological results related to the AChE inhibition demonstrated the ability of the ligands acting on the enzyme, where the benzylamine derivatives showed better inhibitory profile with IC_{50} values between 6.6 to 17.2 μ M. The piperazine derivatives substituted in N4 showed no significant inhibitory activity, as well as the bioisosters, except LDT140 with IC_{50} 26.4 μ M. The carbamoyl and acetyl derivatives of piperidine showed good results especially those substituted in position 3 (LDT149, IC_{50} 16.2 μ M and LDT150, IC_{50} 14.3 μ M), suggesting an acetylcholine-like molecular recognition, with distance between the carbonyl and the quaternary nitrogen (4.90 Å) similar to the endogenous substrate acetylcholine (4.92 Å). Computational studies in molecular modeling, enantiomeric resolution, and the evaluation of inhibition of β A aggregation activity induced by AChE are the perspectives of this work to validate the structural design aimed to obtaining dual inhibitors.

Keywords: Alzheimer's disease; Acetylcholinesterase; CNSL; Cardanol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Número de pessoas com 60 anos ou mais em países desenvolvidos e em desenvolvimento – envelhecimento populacional	19
Figura 2:	Clivagem da PPA por caminho não-amiloidogênico e por caminho amiloidogênico	26
Figura 3:	Hiperfosforilação da proteína tau levando à formação de NFTs	27
Figura 4:	Estrutura dos fármacos iAChE e antagonista NMDAR	29
Figura 5:	Visão esquemática da estrutura da AChE representando o sítio catalítico, com seus dois subsítios, e o sítio aniônico periférico.	31
Figura 6:	Hidrólise da acetilcolina (ACh) pela acetilcolinesterase (AChE)	31
Figura 7:	Inibidores da Acetilcolinesterase	32
Figura 8:	Inibidores capazes de atuar sobre o SAP	33
Figura 9:	Inibidores BACE-1	34
Figura 10:	Dímeros inibidores duais da AChE	36
Figura 11:	Poliamina inibidora da AChE	37
Figura 12:	Híbridos moleculares antagonistas NMDA	38
Figura 13:	Antagonista do canal de cálcio RL2/101 com efeito adicional como iAChE	38
Figura 14:	Gênese da Lipocrina	40
Figura 15:	Híbrido com propriedade anticolinesterásica e antioxidante	40
Figura 16:	Fármaco monoalvo <i>versus</i> fármaco multialvo	42
Figura 17:	Planejamento racional do LMDA memoquina	43
Figura 18:	Derivado monomérico desenhado obtido por simplificação molecular (29) e homodímero da tacrina com espaçador modificado	44
Figura 19:	Similaridade estrutural entre o substrato endógeno ACh	45

(32) e a espectralina (31) no desenho dos protótipos
LASSBio-767 (33) e LASSBio-822 (34)

Figura 20:	Planejamento racional do LDT185 por hibridação molecular	46
Figura 21:	Estrutura básica do aquênio e localização do LCC	47
Figura 22	Lipídeos não isoprenóides presentes no LCC	47
Figura 23:	Compostos nitrogenados quartenários planejados a partir do cardanol	49
Figura 24:	Compostos antimicrobianos planejados a partir do LCC	49
Figura 25:	Derivados citotóxicos sintetizados a partir do ácido anacárdico	50
Figura 26:	Possibilidades de modificação na estrutura do cardanol	51
Figura 27	Planejamento estrutural: Estratégia de hibridação molecular entre o dímero da tacrina e o donepezil	55
Figura 28:	Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN ¹ H e RMN ¹³ C	62
Figura 29:	Derivados amínicos sintetizados	111
Figura 30:	Relação estrutural dos inibidores com o substrato endógeno ACh	120
Figura 31:	Relação estrutural entre a memoquina (27) o donepezil (2) e os derivados benzilamínicos	122

LISTAS DE ESQUEMAS

Esquema 1:	Estratégia sintética para obtenção dos derivados-alvo	59
Esquema 2:	Condições reacionais e metodologia utilizada na obtenção dos derivados da série 1 e 2.	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Composições químicas dos LCC natural e técnico	48
Tabela 2:	Caracterização LDT72 e LDT72Br	97
Tabela 3:	Caracterização dos derivados LDT7, LDT140-LDT148, LDT167-LDT169, LDT241-LDT242 e LDT254-LDT256	97
Tabela 4:	Caracterização dos derivados LDT149-154, LDT160, LDT161 e 257-258	99
Tabela 5:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (δ , ppm) para os derivados LDT148, LDT153, LDT154 e LDT254.	101
Tabela 6:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT140, LDT141 e LDT142.	103
Tabela 7:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (δ , ppm) para os derivados LDT7, LDT143, LDT145, LDT147, LDT242 e LDT168	105
Tabela 8:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT256, LDT257 e LDT258	107
Tabela 9:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT149-LDT152, LDT241 e LDT255	108
Tabela 10:	Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT160, LDT161 e LDT167	110

Tabela 11:	Percentual de inibição enzimática e os valores de IC ₅₀ para os derivados alvo.	112
Tabela 12:	Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase bioisómeros cíclicos	115
Tabela 13:	Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados piperazínicos	116
Tabela 14:	Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados pirrolidínicos	117
Tabela 15:	Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados piperidínicos	119
Tabela 16:	Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados benzilamínicos	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β A - *Beta* amilóide

ACh – Acetilcolina

AChE – Enzima Acetilcolinesterase

ADMET – Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

AINEs - Anti-inflamatórios não esferoidais

ALH – Aceptor de ligação de hidrogênio

ApoE – Apolipoproteína E

BACE-1 - β -secretase 1

BACE-2 - β -secretase 2

BuChE - Butirilcolinesterase

ChAT – Colina Acetiltransferase

c.c.d – Cromatografica de camada delgada

CDC2 – Ciclina dependente de quinase 2

CDK5 – Ciclina dependente de quinase 5

DA – Doença de Alzheimer

DCM – Diclorometano

DLH – Doador de ligação de hidrogênio

DP – Doença de Parkinson

FTIR – Espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GSK3 β – Glicogênio sintase-quinase 3 β

iAChE – Inibidores da enzima acetilcolinesterase

IV - Infravermelho

IC₅₀ – Concentração requerida para adquirir 50% do efeito inibitório máximo

J – Constante de acoplamento

H3 – Receptor de Histamina tipo 3

K_b – Constante de dissociação de antagonista

K_i – Constante de dissociação do agente competidor

LCC – Líquido da Castanha do Caju

LMAD – Ligante multialvo-dirigido

M3 – Receptor muscarínico M3

M2 – Receptor muscarínico M2

MO - Micro-ondas

MAPK - Quinase ativada por mitógeno

MeCN - Acetonitrila

nAChRs – Receptores nicotínicos de acetilcolina

NFTs – Emaranhados neurofibrilares

NMDA - *N*-metil-D-aspartato

PPA – Proteína precursora de amilóide

PSEN1 – Presenilina 1

PSEN2 – Presenilina 2

RNMDA – Receptor *N*-metil-D-aspartato

S_αPPA – Fragmento solúvel produzido pela clivagem da α -secretase

SAP – Sítio aniônico periférico

SN₂ - Substituição nucleofílica bimolecular

SNC – Sistema nervoso central

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

ROS - Espécies reativas de oxigênio

TEA – Trietilamina

TMS - Tetrametilsilano

UV - Ultravioleta

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT72 (46)	137
ANEXO 2:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT72 (46)	138
ANEXO 3:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT72 (46)	139
ANEXO 4:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT72Br (47)	140
ANEXO 5:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT72Br (47)	141
ANEXO 6:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT72Br (47)	142
ANEXO 7:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT7 (48)	143
ANEXO 8:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT7 (48)	144
ANEXO 9:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT7 (48)	145
ANEXO 10:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT140 (49)	146
ANEXO 11:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT140 (49)	147
ANEXO 12:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT140 (49)	148
ANEXO 13:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT141 (50)	149
ANEXO 14:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT141 (50)	150
ANEXO 15:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT141 (50)	151
ANEXO 16:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT142 (51)	152
ANEXO 17:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT142 (51)	153
ANEXO 18:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT142 (51)	154
ANEXO 19:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT143 (52)	155
ANEXO 20:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT143 (52)	156
ANEXO 21:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT143 (52)	157
ANEXO 22:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT145 (53)	158
ANEXO 23:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT145 (53)	159

ANEXO 24:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT145 (53)	160
ANEXO 25:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT147 (54)	161
ANEXO 26:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT147 (54)	162
ANEXO 27:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT147 (54)	163
ANEXO 28:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT148 (55)	164
ANEXO 29:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT148 (55)	165
ANEXO 30:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT148 (55)	166
ANEXO 31:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT167 (56)	167
ANEXO 32:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT167 (56)	168
ANEXO 33:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT167 (56)	169
ANEXO 34:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT168 (57)	170
ANEXO 35:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT168 (57)	171
ANEXO 36:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT168 (57)	172
ANEXO 37:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT241 (58)	173
ANEXO 38:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT241 (58)	174
ANEXO 39:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT241 (58)	175
ANEXO 40:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT242 (59)	176
ANEXO 41:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT242 (59)	177
ANEXO 42:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT242 (59)	178
ANEXO 43:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT254 (60)	179
ANEXO 44:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT254 (60)	180
ANEXO 45:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT254 (60)	181
ANEXO 46:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT255 (61)	182
ANEXO 47:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT255 (61)	183
ANEXO 48:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT255 (61)	184
ANEXO 49:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT256 (62)	185

ANEXO 50:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT256 (62)	186
ANEXO 51:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT256 (62)	187
ANEXO 52:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT149 (64)	188
ANEXO 53:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT149 (64)	189
ANEXO 54:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT149 (64)	190
ANEXO 55:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT151 (65)	191
ANEXO 56:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT151 (65)	192
ANEXO 57:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT151 (65)	193
ANEXO 58:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT153 (66)	194
ANEXO 59:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT153 (66)	195
ANEXO 60:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT153 (66)	196
ANEXO 61:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT257 (67)	197
ANEXO 62:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT257 (67)	198
ANEXO 63:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT257 (67)	199
ANEXO 64:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT150 (168)	200
ANEXO 65:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT150 (68)	201
ANEXO 66:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT150 (68)	202
ANEXO 67:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT152 (69)	203
ANEXO 68:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT152 (69)	204
ANEXO 69:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT152 (69)	205
ANEXO 70:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT154 (70)	206
ANEXO 71:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT154 (70)	207
ANEXO 72:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT154 (70)	208
ANEXO 73:	Espectro de Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, KBr) – LDT258 (71)	209
ANEXO 74:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT258 (71)	210
ANEXO 75:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT258 (71)	211

ANEXO 76:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT160 (63)	212
ANEXO 77:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT160 (63)	213
ANEXO 78:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT160 (63)	214
ANEXO 79:	Espectro de Infravermelho (ν cm^{-1} , KBr) – LDT161 (72)	215
ANEXO 80:	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT161 (72)	216
ANEXO 81:	Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT161 (72)	217
ANEXO 82:	Curva de inibição da acetilcolinesterase, e seus respectivos valores de CI50.	218
ANEXO 83:	Curva de inibição da acetilcolinesterase, e seus respectivos valores de CI50.	219

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS – DOENÇA DE ALZHEIMER.....	20
1.1.1 HISTÓRICO	21
1.1.2 ETIOLOGIA	22
1.1.3 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS E FISIOPATOLÓGICAS	23
1.1.3.1 HIPÓTESE COLINÉRGICA	24
1.1.3.2 HIPÓTESE AMILÓIDE	25
1.1.3.3 HIPÓTESE DA HIPERFOSFORILAÇÃO	26
1.1.3.4 OUTROS MECANISMOS PATOGÊNICOS	27
1.1.4 TRATAMENTO	28
1.2 ALVOS TERAPÊUTICOS	30
1.2.1 ACETILCOLINESTERASE (AChE)	30
1.2.2 BETA AMILÓIDE E SUA RELAÇÃO COM A ACETILCOLINESTERASE	34
1.2.3 OUTROS ALVOS	37
1.3 COMPOSTOS MULTIALVOS	41
1.4 A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA COMO ESTRATÉGIA NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	44
1.5 LIPÍDEOS FENÓLICOS PRESENTES NO LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC)	46
1.5.1 LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC) – CARDANOL	50
2 OBJETIVOS	53
2.1 OBJETIVO GERAL	53
2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
3 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL.....	55

4 ESTRATÉGIA SINTÉTICA	58
5 PARTE EXPERIMENTAL	61
5.1 GENERALIDADES, MATERIAIS E MÉTODOS	61
5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	63
5.2.1 OBTENÇÃO DA MISTURA DE CARDANÓIS A PARTIR DO LCC TÉCNICO	63
5.2.2 OBTENÇÃO DA MISTURA DE 3-METOXICARDANÓIS	64
5.2.3 OBTENÇÃO DO DERIVADO 8-(3-METÓXIFENIL)OCTAN-1-OL (46, LDT72)	65
5.2.4 OBTENÇÃO DO DERIVADO 1-(8-BROMOOCTIL)-3-METÓXIBENZENO (47, LDT72Br)	66
5.2.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS-ALVO SOB RADIAÇÃO MICRO-ONDAS	68
5.2.6 SÍNTESE DOS DERIVADOS ACETILADOS LDT149, LDT151, LDT153 E LDT257	82
5.2.7 SÍNTESE DOS DERIVADOS ACETILADOS LDT150, LDT152, LDT154 E LDT258	86
5.2.8 SÍNTESE DO DERIVADO LDT160 (63)	91
5.2.9 SÍNTESE DO DERIVADO LDT161 (72)	92
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
6.1 METODOLOGIA SINTÉTICA	95
6.1.1 OBTENÇÃO DO DERIVADO 8-(3-METÓXIFENIL)OCTANOL (LDT72, 46)	95
6.1.2 OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 1-(8-BROMOOCTIL)-3- METÓXIBENZENO (LDT72Br, 47)	96
6.1.3 METODOLOGIA GERAL DE OBTENÇÃO DOS DERIVADOS-ALVO	97
6.1.4 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DOS DERIVADOS-ALVO	100
6.1.4.1 DERIVADOS PIRROLIDÍNICOS	100
6.1.4.2 DERIVADOS BIOISÓSTEROS CÍCLICOS	102
6.1.4.3 DERIVADOS PIPERAZÍNICOS E ARILPIPERAZÍNICOS	103

6.1.4.4 DERIVADOS PIPERIDÍNICOS SUBSTITUÍDOS	106
6.1.4.5 DERIVADOS BENZILAMÍNICOS	109
6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA	112
6.2.1 RELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA-ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA	113
6.2.1.1 BIOISÓSTEROS CÍCLICOS	114
6.2.1.2 DERIVADOS PIPERAZÍNICOS	115
6.2.1.3 DERIVADOS PIRROLIDÍNICOS	117
6.2.1.4 DERIVADOS PIPERIDÍNICOS	118
6.2.1.5 DERIVADOS BENZILAMÍNICOS	121
7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	124
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
9 ANEXOS	137

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A expansão da longevidade constitui uma das maiores conquistas da humanidade, e se deve a avanços no padrão de vida com desenvolvimento socioeconômico, melhorias nas condições nutricionais e sanitárias, bem como progressos na medicina e nos cuidados com a saúde [1]. O envelhecimento populacional tem sido observado no panorama mundial, onde países com diferentes níveis de desenvolvimento têm apresentado elevação na expectativa de vida (Figura 1).

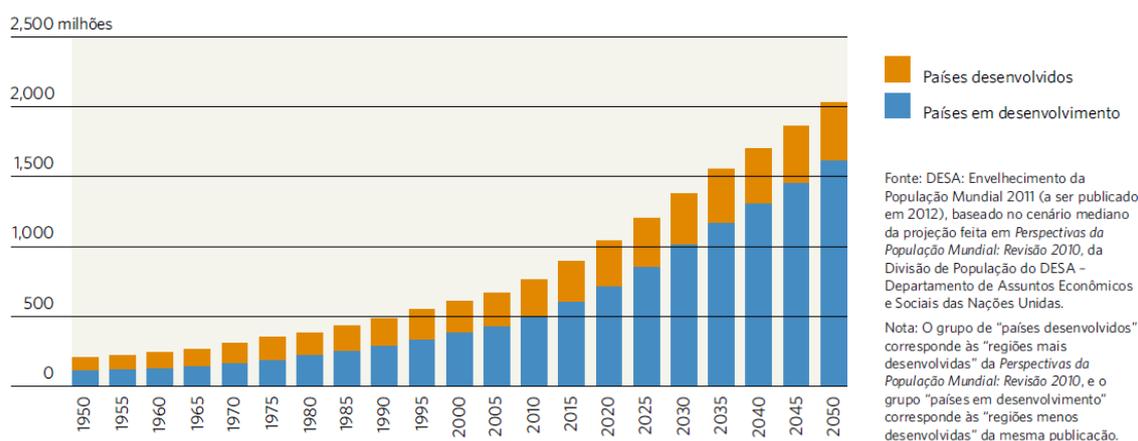


Figura 1: Número de pessoas com 60 anos ou mais em países desenvolvidos e em desenvolvimento – envelhecimento populacional

Fonte: Fundo de Populações das Nações Unidas (UNFPA) [1]

Entre 1950 e 1955 a expectativa de vida ao nascer era de 66 anos em regiões desenvolvidas, contrastando com os 42 anos observados para regiões menos desenvolvidas. Já para o quinquênio 2010–2015 espera-se atingir, em média, respectivos 78 e 67 anos nas regiões supracitadas. Em 2012, o número de pessoas com idade superior a 60 anos de idade atingiu aproximadamente 810 milhões, e a estimativa é de sejam 2 bilhões até 2050 [2]. O Brasil, no seguimento dessas projeções, esboça para as próximas décadas crescimento

populacional tanto relativo como absoluto para indivíduos maiores de 60 anos [3].

Estas mudanças na pirâmide etária, visível nas últimas décadas assim como suas projeções, refletem as condições gerais de vida e avanços contínuos na área da saúde. Porém, o envelhecimento populacional vem sendo acompanhado de diagnósticos mais precisos e crescentes quanto à prevalência de doenças neurodegenerativas e.g. doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), [4, 5] o que tem chamado à atenção de pesquisadores e órgãos governamentais da área da Saúde.

1.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS – DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa relacionada à idade, caracterizada por progressiva e irreversível perda de memória e outros distúrbios cognitivos [6-8]. A DA apresenta prevalência em torno de 1-2% aos 65 anos progredindo para 35% após os 85 anos [9, 10]. Neste sentido, o aumento da idade populacional sinaliza a perspectiva de elevação na incidência e prevalência da DA para os próximos anos [4, 9].

A DA afeta 35 milhões de pessoas no mundo, sendo a causa mais comum de demência. Acredita-se que a prevalência da doença duplicará a cada 20 anos, estimando-se que aproximadamente 115 milhões de pessoas sejam afetadas em 2050 [4]. No Brasil, a estimativa de indivíduos que apresentam a demência é de 1,1 milhão, onde a população de idosos corresponde a cerca de 15 milhões de pessoas [11]. De acordo com os parâmetros implícitos na projeção da população brasileira, a esperança de vida ao nascimento alcançará, em 2050, o patamar de 81 anos, e o contingente da população de idosos acima de 65 anos corresponderá cerca de 23% da população total [5]. Assim, sem uma terapia efetiva que bloqueie a progressão da DA tem-se que a estimativa do número de pacientes com a doença aumente exponencialmente nos próximos anos [7, 9, 12].

A DA representa um importante problema de saúde pública com custos estimados em 100 bilhões de dólares referente ao cuidado individual, além de ser a maior causa de desabilidade [4, 9]. A doença ainda apresenta considerável impacto à vida de familiares bem como pessoas de convivência social, com reflexos em toda a sociedade [4]. Com a finalidade de conter esse processo, grupos de pesquisa têm buscado a elucidação da etiologia da doença e o melhor entendimento dos mecanismos patogênicos a ela associados visando tratamentos efetivos. Assim, no âmbito do programa de pesquisa que visa à utilização dos lipídeos fenólicos do líquido da castanha do caju como arcabouços moleculares no desenvolvimento de novos compostos candidatos a agentes terapêuticos, buscamos a síntese de ligantes inibidores da enzima acetilcolinesterase (iAChE) candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer.

1.1.1 Histórico

Em 1906, o neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer apresentou palestra durante o 37º Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha, na cidade de Tübingen, intitulada “*Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*” (Uma doença peculiar do córtex cerebral), na qual discutia o caso de uma paciente do sexo feminino, Auguste Deter de 55 anos de idade, que apresentou demência em idade relativamente jovem, evoluindo a óbito. Estudos histológicos *post mortem* no córtex cerebral de sua paciente revelaram duas alterações patológicas. Uma consistia em depósitos extracelulares de “peculiar substância” em regiões específicas do cérebro, tendo sido identificados em meados dos anos 80 como agregados do peptídeo denominado *beta* amilóide (βA). A segunda lesão descrita por Alzheimer consistia em emaranhados neurofibrilares (NFTs) de ocorrência intraneural, identificados ao final dos anos 80 como agregados da proteína *tau* anormalmente hiperfosforilados. Esses

dois achados foram associados por Alzheimer, à época, à perda neuronal [13-16].

O termo Doença de Alzheimer (DA) foi introduzido pela primeira vez por Emil Kräpelin, na oitava edição do *Handbook* de Psiquiatria, em homenagem a seu descobridor após estudar casos semelhantes aos descritos por Alzheimer, distinguindo esta nova doença como uma demência senil e historicamente familiar [15, 16]. Os aspectos anatomopatológicos descritos por Alzheimer representam até os dias atuais características patognomônicas da doença e as suas observações durante o exame *post mortem* ainda são necessária para o diagnóstico conclusivo da DA [14].

Muito tempo se passou desde o primeiro relatório realizado por Alzheimer em 1906 a respeito desta doença. Após 100 anos de seu descobrimento avanços significativos foram realizados em diversos campos da ciência buscando seu melhor entendimento *e.g.* base genética, biologia molecular, bioquímica, tratamentos experimentais na busca de fármacos efetivos ou imunobiológicos [16]. Porém, apesar de todo empenho envidado, um longo caminho a ser trilhado por diversos grupos de pesquisa têm dirigido esforços visando seu entendimento para sua melhor elucidação bem como na busca de formas de bloquear sua progressão.

1.1.2 Etiologia

Os fatores etiológicos relacionados à patologia são quase desconhecidos. Embora tenha havido progresso considerável na compreensão de mecanismos bioquímicos e genéticos, a etiologia da DA permanece indefinida. No entanto, há crescente evidência do papel de certos fatores de risco no desenvolvimento da doença, onde a idade aparece como o maior deles, sendo claramente evidenciado por sua epidemiologia. Com base em estudos epidemiológicos, métodos de neuroimagem e neuropatologia de

pesquisa, três hipóteses etiológicas têm sido levantadas: genética, vascular e psicossocial [4, 9].

Alguns fatores de risco para doença de Alzheimer são não-modificáveis, como na hipótese genética. Nesse caso, a DA de início precoce e familiar é geralmente causada por mutações autossômicas dominantes nos genes para proteína precursora de amilóide (PPA), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2), correspondendo cerca de 2-5% de todos os casos de DA [4, 9, 15]. Um fator de risco genético adicional consiste na apolipoproteína E ϵ 4 (ApoE ϵ 4). Indivíduos que herdam um gene ApoE ϵ 4 têm risco três vezes maior para desenvolver a doença, enquanto aqueles que herdam dois genes ApoE ϵ 4 têm cerca de 12 a 15%. Outros fatores de risco para DA são modificáveis, sendo relacionados ao estilo de vida, assim como à manutenção de atividade física, atividade mental e vida social [9, 17].

Fatores de risco vasculares e.g. hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes e outros, têm sido associados à maior probabilidade de desenvolvimento de DA. Considerando o diabetes, a perspectiva de desenvolvimento tem se mostrado independente dos efeitos vasculares da doença, podendo a hiperinsulinemia periférica e a resistência à insulina ter importante associação ao metabolismo amilóide [9, 17].

A DA se instala, em geral, de modo insidioso, de maneira lenta e progressiva. As alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser observadas levando a degenerações estruturais e no sistema de neurotransmissores, associadas a múltiplos mecanismos patogênicos [11].

1.1.3 Características Bioquímicas e Fisiopatológicas

Outras evidências apontam que esta doença neurodegenerativa é na verdade uma síndrome multifatorial originada a partir de uma complexa desordem de fatores neuroquímicos. Importantes aspectos fisiopatológicos ainda não estão claros, mas crescentes descobertas sugerem a existência de

rede subjacente de eventos que compreendem fatores genéticos, atividades enzimáticas, expressão de receptores, interações com proteínas, alterações na concentração de metais, desregulação da homeostase de íons, emaranhados neurofibrilares de proteínas, estresse oxidativo, entre outros [18, 19].

A existência dessa complexa cascata de eventos, todos envolvidos e interligados aos sintomas de induzir à evolução da doença, suportam a hipótese da DA como uma doença multifatorial [10, 19]. Qualquer que seja a causa iniciadora, a DA tem sido caracterizada, desde sua descoberta, pela presença de três principais *hallmarks*: (i) baixa difusão neuronal com comprometimento principalmente do sistema colinérgico, evidenciado principalmente pela diminuição nos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh); (ii) hiperfosforilação da proteína *tau* com formação de depósitos intracelulares, identificados como emaranhados neurofibrilares intraneurais (NFTs); e (iii) depósitos extracelulares de agregados insolúveis do peptídeo β -amilóide (β A) com consequente desenvolvimento de placas senis. Estas particularidades têm sido reconhecidas como achados patognomônicos na DA, desempenhando papéis importantes na fisiopatologia da doença e sendo considerados cruciais em sua patogênese, fornecendo, portanto, fundamentação para formulação de teorias relativas à sua gênese *e.g.* hipótese colinérgica, hipótese amilóide e a hipótese da hiperfosforilação [6, 8-10, 18-20]. Com o contínuo entendimento dos mecanismos básicos que levam à neurodegeneração, outras teorias têm sido integradas e associadas à fisiopatologia da DA nos últimos anos, corroborando com o cenário patogênico *e.g.* estresse oxidativo e formação de espécies reativas de oxigênio, desequilíbrio de metais, disfunção da mitocôndria, inflamação, aumento do colesterol e outros fatores vasculares [18].

1.1.3.1 Hipótese Colinérgica

A hipótese colinérgica é baseada na deficiência de ACh no sistema nervoso central. Esta deficiência é atribuída à degeneração de neurônios no

núcleo basal de Meynert, levando à hipofunção colinérgica intimamente relacionada à disfunção cognitiva observada em pacientes com DA. Outras anormalidades relacionadas ao sistema colinérgico foram observados em pacientes com DA de início precoce e.g. diminuição da atividade da colina acetiltransferase (ChAT), aumento da concentração da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), e diminuição nas concentrações de receptores nicotínicos de ACh (nAChRs) [8, 19-22].

1.1.3.2 Hipótese Amilóide

Pela hipótese amilóide, o acúmulo do peptídeo βA e sua subsequente agregação em placas é responsável pela iniciação da cascata que resulta na neurodegeneração [6, 23]. A sequência de eventos, acúmulo e agregação βA , está relacionada ao aumento na produção do peptídeo e/ou diminuição de seu *clearance*. Este peptídeo é formado a partir da clivagem da proteína precursora de amilóide (PPA), presente na membrana, por meio da via amiloidogênica, em que o PPA é sequencialmente clivado pela β -secretase (BACE-1 - β -secretase 1 homóloga relacionada ao metabolismo amilóide) e γ -secretase, em vez de ser processado por meio da α -secretase não-amiloidogênica (Figura 2) [9, 15, 17, 19]. O caminho amiloidogênico resulta na formação de peptídeos βA_{38-40} , que apresentam menor toxicidade e/ou βA_{42} de maior toxicidade, dependendo do sítio de clivagem. A α -secretase cliva o PPA em sítio que exclui a formação da βA_{42} , produzindo fragmento solúvel ($s\alpha PPA$), que pode estar associado a atividades neurotrófica e neuroprotetora [9, 14, 17]. Mutações em genes que codificam proteínas-chaves no metabolismo amilóide e.g. os genes da proteína precursora de amilóide (PPA), PSEN1 e PSEN2, foram associados ao aumento da deposição do peptídeo βA [4, 9, 14, 17, 23]. Por sua vez, estudos genéticos têm evidenciado a relação entre ApoE $\epsilon 4$ e βA , onde a atividade da isoforma ApoE $\epsilon 4$ aumenta a concentração de peptídeo βA [19, 23]. O acúmulo de βA_{42} é seguido por sua agregação, oligomerização e formação de fibras, com consequente depósito na forma de placas amilóides. A subsequente cascata de

eventos segue-se, incluindo resposta inflamatória, formação de radicais livres, estresse oxidativo, e hiperfosforilação da proteína *tau* em NFTs. Estes processos contribuem para neurodegeneração e disfunção sináptica, excitotoxicidade e, eventualmente, morte neuronal [9, 17, 23].

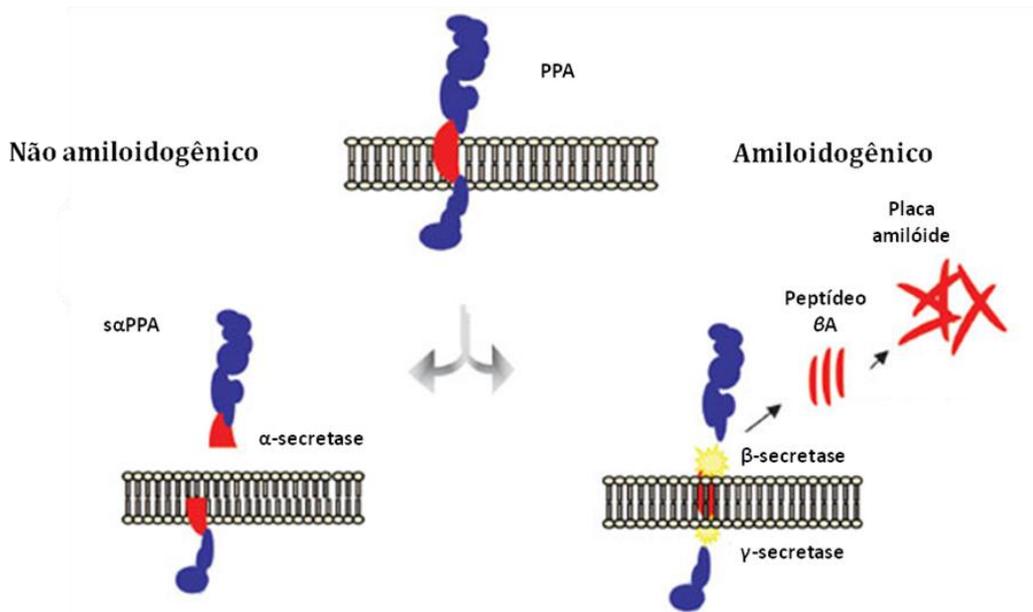


Figura 2: Clivagem da PPA por caminho não amiloidogênico e por caminho amiloidogênico

Fonte: Modificado de PAULA, VJR (2009) [17]

Ainda relacionada à deposição β A, a AChE foi vinculada à atividade *chaperone*, não relacionada à rota colinérgica, induzindo mudanças conformacionais nos peptídeos β A e acelerando o processo de agregação e deposição em fibras insolúveis por mecanismo de interação proteína-proteína, contribuindo para a neurotoxicidade e formação de fibras β A [6, 19-20, 24-25]

1.1.3.3 Hipótese da Hiperfosforilação

A proteína *tau* atua como estabilizadora do citoesqueleto dos neurônios, a qual, após hiperfosforilada, separa-se dos microtúbulos formando os emaranhados neurofibrilares intraneurais (NFTs) (Figura 3). NFTs são

estruturas aberrantes ligadas à neurotoxicidade, levando à morte neuronal relacionada à hipótese da hiperfosforilação [9, 17, 19]. Estudos em animais transgênicos têm evidenciado que o aumento do depósito βA está relacionado ao aumento da hiperfosforilação da *tau* [19, 23]. Por sua vez, a ApoE $\epsilon 4$ tem sido descrita como fator de risco para DA e aumenta a atividade da enzima glicogênio sintase-quinase 3 β (GSK3 β), quinase relacionada à hiperfosforilação da proteína *tau*. Neste caso, a GSK3 β tem mostrado relação com a neurotoxicidade induzida pela *tau* e pela βA . Adicionalmente, a indução do peptídeo βA também é mediada pelas ciclinas dependentes de quinase (CDC2 e CDK5) bem como a quinase ativada por mitógeno (MAPK), levando ambas à hiperfosforilação da *tau* e, posteriormente, apoptose [17, 19].

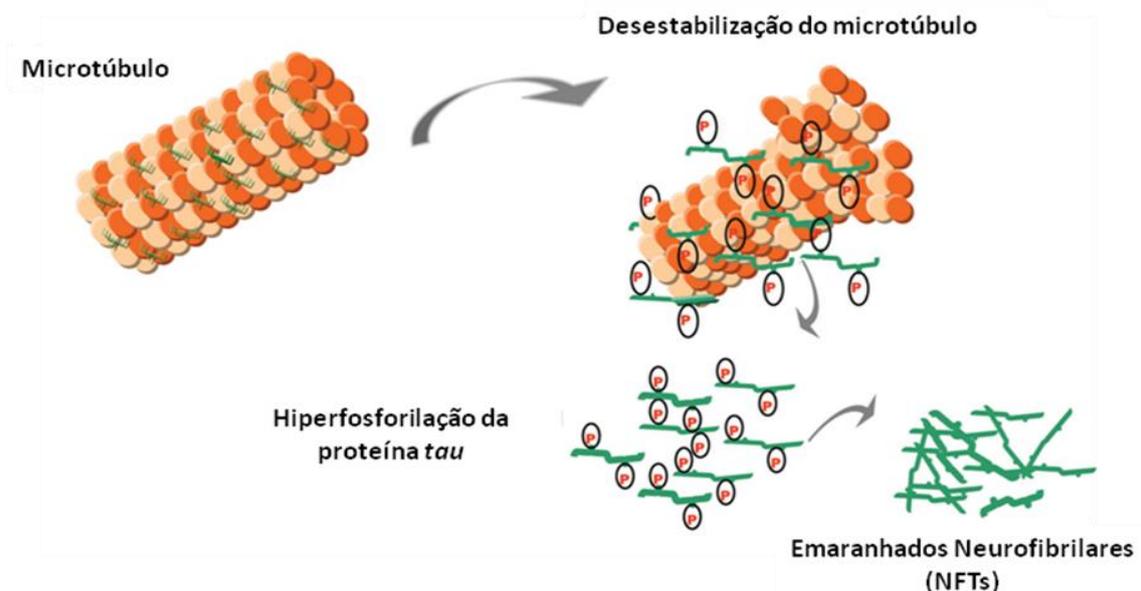


Figura 3: Hiperfosforilação da tau levando a formação de NFTs

Fonte: Modificado de PAULA, VJR (2009) [17]

1.1.3.4 Outros mecanismos patogênicos

Outros mecanismos patogênicos também estudados incluem a desregulação da homeostase do cálcio, disfunção na homeostase de metais,

estresse oxidativo, disfunções mitocondrial e neurovascular, resistência insulínica, hiperinsulinemia e inflamação [9]. O íon Ca^{2+} é um dos mais importantes segundos mensageiros do sistema nervoso central (SNC) e, na DA, sua desregulação está envolvida na cascata de eventos que envolvem o peptídeo βA , com perda da homeostase e aumento do influxo mediado por receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Esse mecanismo está relacionado à excitotoxicidade neuronal e como uma das principais causas de neurodegeneração.

O estresse oxidativo tem sido associado à disfunção anormal da mitocôndria com aumento na produção ROS que oxidam lipídeos danificando membranas celulares no cérebro de pacientes com DA, gerando reações em cadeia e oxidação de proteínas, levando à perda de sua atividade e desestabilização do equilíbrio de vários sistemas [19]. A disfunção da homeostase de metais como o cobre, ferro e o zinco, em particular, tem sido relacionada ao aumento da agregação das placas amilóides, além de contribuírem para o estresse oxidativo e disfunção da homeostase de cálcio [9].

1.1.4 Tratamento

A hipótese colinérgica, uma das mais antigas postuladas para a DA, foi amplamente explorada como estratégia clínica para o tratamento da doença, consolidando o desenvolvimento dos inibidores da enzima acetilcolinesterase (iAChE) [6, 26]. Os iAChE melhoram a hipofunção da neurotransmissão colinérgica em regiões do cérebro pela inibição da atividade catalítica de degradação da acetilcolina exercida pela AChE, contribuindo para melhora cognitiva do paciente [9, 12].

O primeiro fármaco iAChE aprovado para o tratamento da DA foi a tacrina (**1**) em 1993, posteriormente proscrito devido a seu efeito hepatotóxico. Tendo como pilar a hipótese colinérgica, três novos fármacos foram introduzidos na clínica como iAChE e.g. donepezil (Aricept®) (**2**), galantamina

(Razadine®) (3) e rivastigmina (Exelon®) (4) (Figura 4) [6, 19-20, 24]. Esses três iAChE compreendem as opções farmacoterapêuticas para o tratamento da DA em seus estágios leve e moderado. Entretanto, possuem alguns efeitos adversos associados e.g. efeitos periféricos, decorrentes de excessiva ativação dos sistemas colinérgicos, confusão, alucinações, alterações extremas ou súbita de comportamento, náuseas ou dor estomacal [6, 12, 19]. Em 2004 foi introduzido na clínica a memantina (5) (Figura 4), primeiro fármaco aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer que não apresenta atividade anticolinesterásica. A memantina é antagonista não competitivo de receptores NMDA (NMDAR), desenvolvida considerando o papel central do Ca^{2+} na patogênese da doença [6, 9, 12, 19, 25]. 5 exibe papel importante na proteção dos neurônios frente à excitotoxicidade exercida pela excessiva ativação dos receptores NMDA mediada pelo glutamato, sendo utilizada em estágios mais avançados da doença [9]. As duas linhas de tratamento existentes fornecem temporária e modesta melhora da função cognitiva por mecanismos anticolinérgicos e antiglutamatérgicos, retardando os sintomas sem alterar a progressão natural da doença [6, 9, 12, 24].

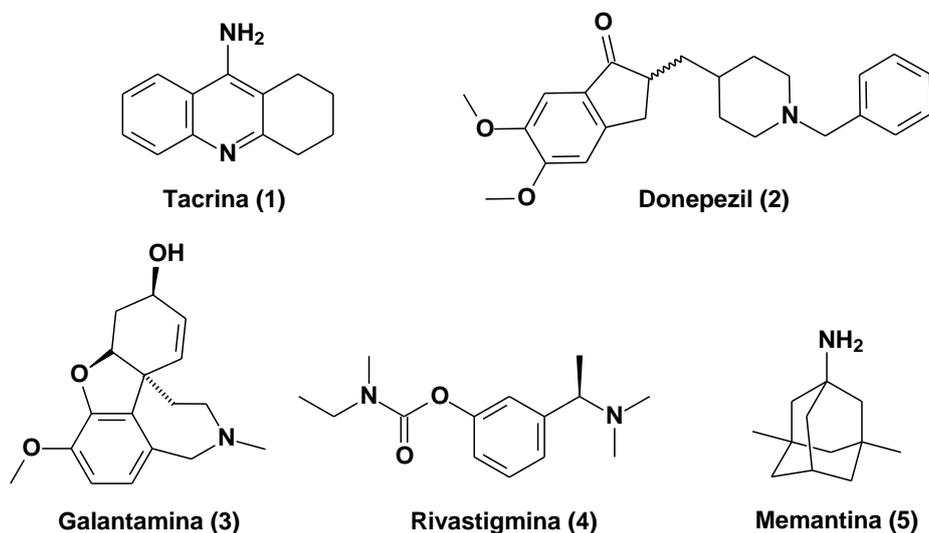


Figura 4: Estrutura dos fármacos iAChE e antagonista NMDAR

Estratégias de tratamento que interfiram no mecanismo que leva à progressão da DA, bloqueando-a ou reduzindo-a, têm sido fonte de extensas

pesquisas. A validação de novos alvos terapêuticos que permitam modificar o curso natural da doença, atuando na cascata neurotóxica, tem constituído um desafio para a Química Medicinal na pesquisa de novos fármacos [6].

1.2 ALVOS TERAPÊUTICOS

1.2.1 Acetilcolinesterase (AChE)

O reconhecimento da estrutura tridimensional da AChE tem sido essencial para o entendimento de sua atividade catalítica, assim como para o desenho de novos fármacos iAChE [27]. Há várias formas oligoméricas conhecidas da AChE *e.g.* *Electrophorus* e *Torpedo*, extraídas da enguia elétrica, similares estruturalmente à presente em vertebrados. Estas isoformas podem ser obtidas em abundância por meio de processos de purificação e, apesar de apresentam pequenas diferenças estruturais, possuem regiões altamente conservadas entre as diferentes espécies, o que tem possibilitado um melhor entendimento sobre a topografia da AChE e seu mecanismo de ação, embora em alguns casos possa haver diferentes sensibilidades das isoformas a inibidores [27, 28].

Estruturalmente, a AChE possui estreito e profundo *gorge* de cerca de 20 Å que se alarga em sua base, onde localiza-se o sítio catalítico (Figura 5). Estudos cinéticos indicam que o sítio catalítico da AChE é composto por dois subsítios, esterásico e o sítio de interação da colina (sítio aromático), correspondendo respectivamente à atividade catalítica e à interação com o átomo de nitrogênio quartenário da acetilcolina (Figura 5). Em adição aos dois subsítios do centro catalítico, a AChE possui um sítio adicional de interação com compostos quartenários, denominado sítio aniônico periférico (SAP) localizado a aproximadamente 14 Å do sítio de interação com a colina [27, 29].

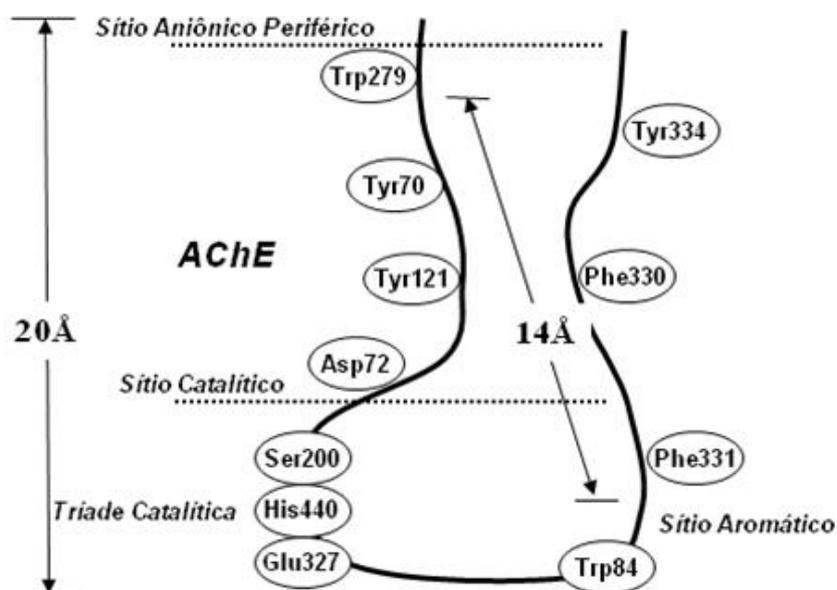


Figura 5: Visão esquemática da estrutura da AChE representando o sítio catalítico com seus dois subsítios e o sítio aniônico periférico.

Fonte: Romeiro, LAS [30]

O subsítio esterásico é formado pela tríade catalítica onde estão localizados os resíduos de aminoácido Ser200, His440 e Glu327 (Figura 5), que realizam a hidrólise da acetilcolina (Figura 6).

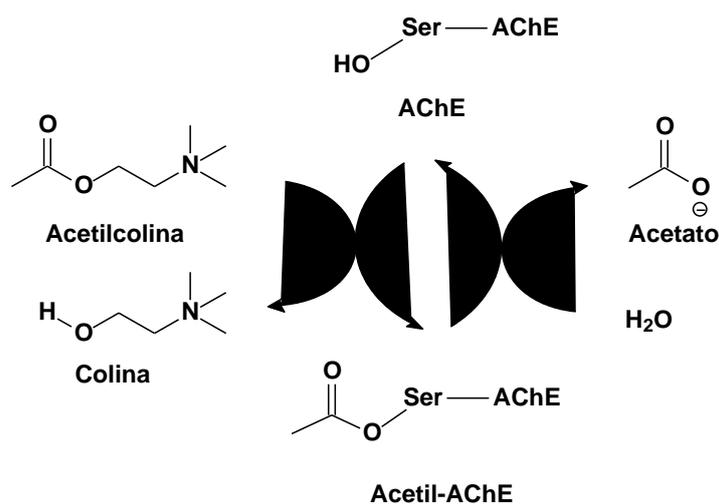


Figura 6: Hidrólise da acetilcolina (ACh) pela acetilcolinesterase (AChE)

Biologicamente, esta acil hidrolase, responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (ACh) presente na fenda sináptica, atua

cessando a transmissão colinérgica local (Figura 6) [27, 29, 31]. Pacientes com DA apresentam diminuição dos níveis de ACh no SNC [19]. Assim, esta estratégia, que consiste na restauração dos níveis de ACh por meio da inibição reversível da AChE, resulta no aumento da neurotransmissão em regiões onde as conexões sinápticas ainda estão intactas, melhorando a cognição dos pacientes [31].

Neste contexto, AChE representa um alvo estabelecido ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento da DA. Além dos inibidores já conhecidos na clínica como tacrina (1), donepezil (2), galantamina (3) e rivastigmina (4), outros compostos iAChE destacaram-se com esse perfil e.g. huperizina A (6), alcalóide de ocorrência natural extraído *Huperzia serrata*; huprina X (7) e fisostigmina (8), alcalóide natural que levou ao desenvolvimento de 4 (Figura 4 e Figura 7) (15, 29-20, 31).

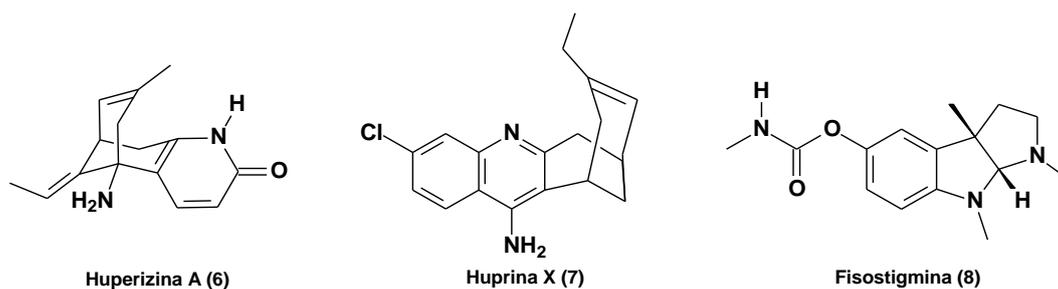


Figura 7: Inibidores da Acetilcolinesterase

Inibidores reversíveis como a rivastigmina (4) e a fisostigmina (8), contendo o grupo carbamato, atuam sobre o subsítio esterásico retardando o processo de hidrólise. O subsítio de interação com a colina, inicialmente identificado como sítio aniônico, é composto em sua proximidade por resíduos de aminoácidos aromáticos e.g. Trp84 e Phe331, destacando-se a interação do Trp84 com nitrogênios quartenários por interações do tipo cátion- π [27, 29, 32]. A tacrina (1), o donepezil (2) e outros inibidores atuam sobre a AChE por meio de interações com resíduos aromáticos nessa região [31, 32]. O *gorge* apresenta 14 resíduos de aminoácidos aromáticos altamente conservados entre as espécies, que contribuem para sua ampla superfície hidrofóbica e.g. cadeias laterais da Tyr121, Tyr130 e Phe330. Por fim, o SAP é formado

principalmente pelas cadeias laterais dos resíduos de Tyr70, Trp286 e Trp279, localizados na periferia. Estas características hidrofóbicas e aromáticas têm sido associada a facilitar o gradiente do substrato ao sítio catalítico [27, 29, 31].

Alguns compostos são capazes de interagir com o SAP da AChE como o propidium (**9**) (Figura 8) por meio de interações do tipo π -stacking com o resíduo de aminoácido e.g. Trp286, sendo esta interação reforçada concomitantemente por interações entre os nitrogênios quartenários e outros resíduos de aminoácidos. Outras aminas quartenárias também apresentam potencial de interação com o SAP [19, 21]. Baseado na existência dos dois sítios de interação, o heterodímero propidium-tacrina (**10**) (Figura 8) foi sintetizado utilizando espaçador com comprimento apropriado para interagir com ambos os sítios, apresentando atividade inibitória dual sobre AChE [18]. Nesse mesmo segmento, inibidores duais foram desenvolvidos por meio da hibridação molecular de ligantes conhecidos e.g. huperizina A (**6**), huprina X (**7**) e a tacrina (**1**) (Figura 8), exercendo atividade inibitória sobre a AChE com interação nos dois sítios [31, 33, 34].

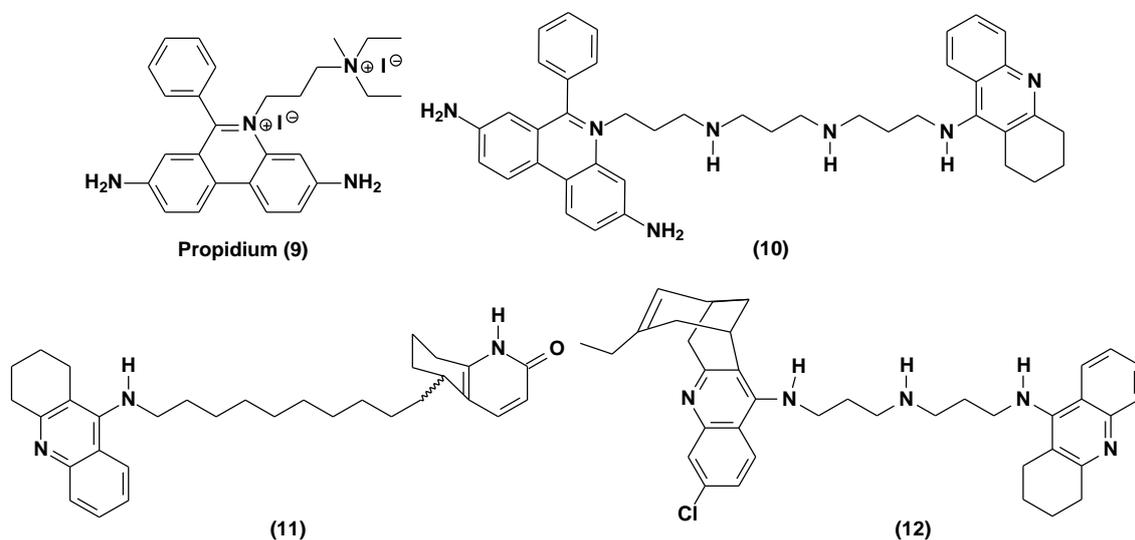


Figura 8: Inibidores capazes de atuar sobre o SAP

1.2.2 Beta amilóide e sua relação com a Acetilcolinesterase

A proteína beta-amilóide (β A) é um importante alvo iniciador da patogênese da DA, desempenhando um papel-chave na doença. A via amiloidogênica BACE1/ γ -secretase está intimamente relacionada à formação dos agregados amilóide [6, 9, 14, 19, 25]. Fármacos que atuem inibindo a produção do peptídeo β A ou sua deposição, bem como aumentando seu *clearance* podem ser efetivos no bloqueio da progressão da patogênese da DA [6].

Várias estratégias terapêuticas tendo como alvo a β A têm sido propostas e.g. modulação da sua produção pela inibição da BACE-1 e/ou γ -secretase [6, 22]; estimulação da α -secretase que leva à diminuição do substrato que forma o peptídeo β A, aumentando a produção do fragmento solúvel $s\alpha$ APP, que tem sido associado à neuroproteção e estimulação da sinaptogênese [9, 14]. Neste contexto, inibidores de BACE-1 têm sido sintetizados e avaliados em modelos *in vitro* e *in vivo* e.g. GRL-7234 (**13**) e o GRL-8234 (**14**) (Figura 9) [25].

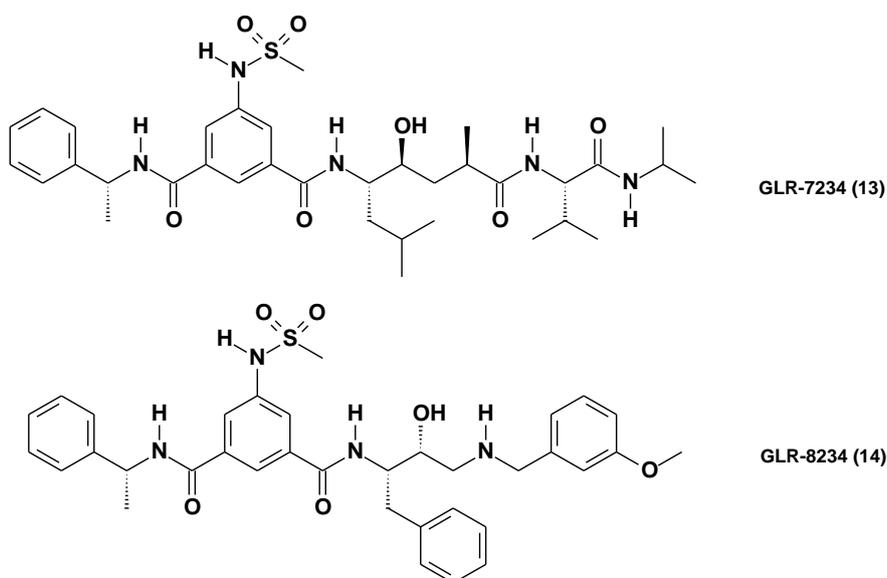


Figura 9: Inibidores BACE-1

Adicionalmente, pesquisas têm apontado a inibição da AChE como potencial alvo terapêutico na prevenção da deposição do peptídeo β A, [24, 25, 31] desta forma, evidências bioquímicas mostraram que a AChE acelera a deposição dos peptídeos β A, por meio de uma função não clássica, apresentando atividade pró-agregante [6, 18, 19, 24]. Este papel *chaperone* da AChE, anteriormente citado, envolve a atividade não catalítica associada a interações com o sítio aniônico periférico (SAP) da enzima. Embora a relevância clínica deste fenômeno na patogênese da DA tenha sido questionada, a inibição do SAP tem se constituído um alvo terapêutico importante. Ligantes com a capacidade de inibir tanto a atividade catalítica como o SAP da AChE seriam promissores fármacos para o tratamento da DA, exibindo simultaneamente duas propriedades farmacológicas: re-estabelecimento da transmissão colinérgica e inibição da agregação β A, levando respectivamente à melhora cognitiva e retardo da progressão da doença [18, 20, 21, 24, 36].

Sob esta perspectiva, estudos do complexo donepezil-AChE evidenciaram que o donepezil (**2**) seria capaz de interagir em ambos os sítios, catalítico e SAP, tendo apresentado diminuição da agregação β A induzida pela AChE (22% inibição) [19, 32]. O propidium (**9**) com sua capacidade inibitória sobre o SAP apresentou efeito antiagregante sobre as placas amilóides mediado pela AChE com inibição de 82%, também observada para o híbrido propidium-tacrina (**10**) [19, 21]. Desta forma, ligantes com característica dual foram então desenvolvidos a partir de inibidores conhecidos com o objetivo de obter uma entidade química com melhor perfil farmacológico, levando a uma nova geração de compostos homodímeros e heterodímeros.

Um dos primeiros homodímeros relatados na literatura foi a bis(7)-tacrina (**15**), potente iAChE ($IC_{50} = 0,4$ nM) com a capacidade de inibir a agregação de β A induzida pela AChE ($IC_{50} = 41,7$ μ M) bem como diminuir a formação dos peptídeos βA_{42} (48% de redução em 3 μ M) e βA_{40} (37% de redução em 3 μ M), devido à sua capacidade de interagir com o SAP e o sítio catalítico da AChE, por meio do espaçador hidrofóbico de aproximadamente 7,6 Å. Em adição, a bis(7)-tacrina (**15**) mostrou-se ainda inibidor da BACE-1 ($IC_{50} = 7,5$ μ M) [19]. Buscando o perfil de inibição dual com base em estudos cristalográficos com

diferentes ligantes complexados à AChE, o derivado AP2238:14 (**16**) foi desenhado por meio da combinação de subunidades importantes no reconhecimento molecular por cada sítio da enzima. Neste sentido o grupo benzilamino, direcionado à interação com o sítio catalítico da AChE, foi conectado a uma cumarina, visando a interação com o SAP, utilizando o grupo fenileno como espaçador rígido. O híbrido apresentou boa atividade inibitória da AChE ($IC_{50} = 44,5 \text{ nM}$) e com ação anti-agregante de βA mediada pela AChE (inibição de 35% a $100 \mu\text{M}$) [12, 19]. Por sua vez, a hibridação molecular entre a tacrina (**1**) e o donepezil (**2**) originaram o derivado (**17**) ($IC_{50} = 0,27 \text{ nM}$ iAChE; $IC_{50} = 66,3 \text{ nM}$ iBuChE; inibição 46% da agregação βA induzida pela AChE) [24] (Figura 10).

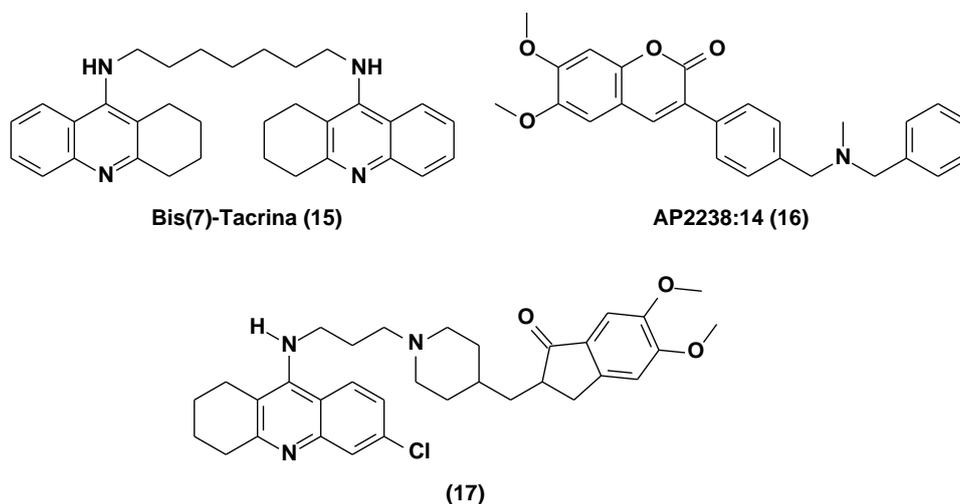
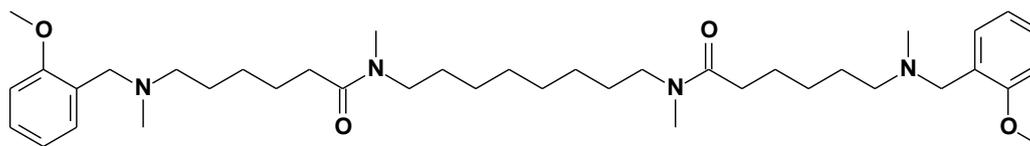


Figura 10: Dímeros inibidores duais da AChE

Outro exemplo de desenvolvimento de inibidores duais da AChE compreende a caproctamina (**18**), uma poliamina da classe diamina-diamidas que apresentou afinidade por ambos os sítios, catalítico e SAP da AChE. **18** foi capaz de inibir a AChE ($IC_{50} = 0.17 \mu\text{M}$) e embora estudos em *docking* evidenciem a capacidade de interação com ambos os sítios, catalítico e periférico, este efeito não foi observado experimentalmente, mostrando-se incapaz de inibir a agregação βA induzida pela AChE [12, 18, 19].



Caproctamina (18)

Figura 11: Poliamina inibidora da AChE

1.2.3 Outros alvos

Evidências apontam o envolvimento da disfunção do cálcio na patogênese da DA, associado ao aumento da formação e hiperfosforilação da proteína *tau*. Esta relação tem sido apoiada na clínica, onde o antagonista NMDAR memantina (**5**) tem sido utilizado com o objetivo de bloquear o influxo de cálcio e diminuir a excitotoxicidade neuronal, indicando que fármacos que restaurem o equilíbrio de cálcio em neurônios podem ser opções terapêuticas para o tratamento da DA [19, 21, 37, 38]. O composto bis(7)-tacrina (**15**) apresentou caráter antagonista NMDAR ($IC_{50} = 75 \mu M$) e diversas poliaminas também têm sido estudadas com esse perfil [19]. O híbrido molecular carbacrina (**19**), planejado pela conexão do anel carbazola com 6-clorotacrina por meio de espaçador heterogêneo de aproximadamente $7,0 \text{ \AA}$, apresentou atividade antagonista NMDAR ($IC_{50} = 0,74 \mu M$) e iAChE ($IC_{50} = 2,15 \text{ nM}$), com capacidade de atuar sobre o SAP (57% de inibição da βA_{40} a $100 \mu M$) (Figura 12) [18]. Nesse mesmo seguimento, memagal (**20**), híbrido entre a galantamina (**3**) e memantina (**5**) contendo espaçador com 6 unidades metilênicas, apresentou atividade neuroprotetora com antagonismo NMDA ($IC_{50} = 0,28 \text{ nM}$) (Figura 12) [39].

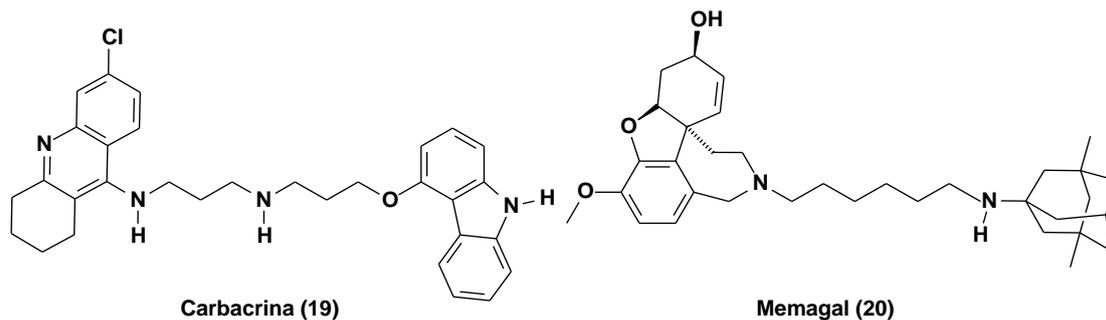


Figura 12: Híbridos moleculares antagonistas NMDAR.

Outra estratégia considerando o aumento do cálcio celular envolve a modulação do canal de cálcio tipo L, diminuindo o influxo de cálcio associado à disfunção da mitocôndria e consequente ativação da cascata apoptótica, prevenindo a morte celular [19, 21, 37, 38]. Visando esse perfil foi sintetizado o derivado RL2/101 (**21**), híbrido molecular entre a tacrina (**1**) e a nimodipina (**22**), antagonista do canal de cálcio com efeito adicional de inibição sobre a AChE (Figura 13) [37].

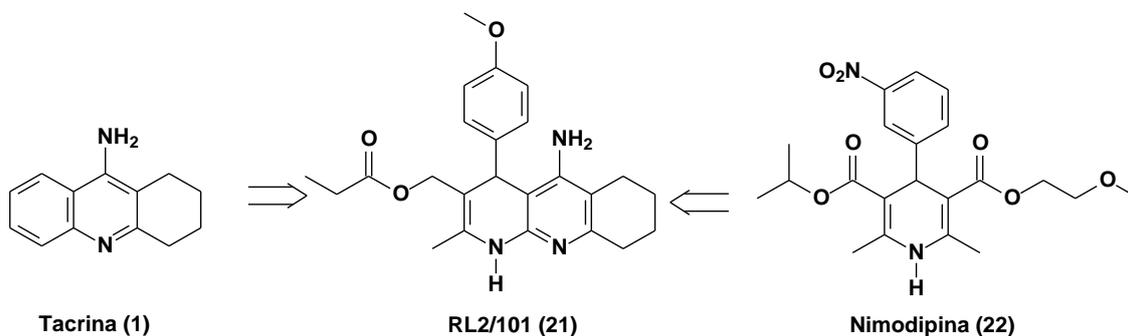


Figura 13: Antagonista do canal de cálcio RL2/101 com efeito adicional como iAChE

Na contextualização da DA, a deposição β A e os NFTs juntos conduzem à perda neuronal e sináptica. Estas espécies levam ao desenvolvimento de resposta inflamatória, potencializando o desenvolvimento de espécies reativas de oxigênio (ROS), a neurotoxicidade e a morte neuronal [9, 21]. Por outro lado, as características de inflamação e ativação da glia observadas em pacientes com DA sugeriram que anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) poderiam ser eficazes para o tratamento e, mais importante, para a prevenção

da DA. Porém, ensaios clínicos em fase III não assinalaram respostas promissoras [19].

Outras evidências indicam que a butirilcolinesterase (BuChE), pode ser um co-regulador da atividade desse neurotransmissor. Em pacientes com DA, os níveis corticais de BuChE apresentaram incremento significativo. Esta observação tem levado ao desenvolvimento de inibidores seletivos visando determinar o papel desta enzima e da viabilidade terapêutica de um inibidor [8, 19]. Diversos iAChE apresentaram inibição da BuChE, porém com diferentes graus de seletividade, com destaque, mais uma vez, para o derivado bis(7)-tacrina (**15**) que apresentou atividade inibitória frente à BuChE ($IC_{50} = 390$ nM) [19].

Outros alvos pertencentes à cascata multifatorial da DA tais como GSK3 β , γ -secretase, nAChRs, receptores de histamina-3 (H3), receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), receptores muscarínicos M2 e M3, agentes antioxidantes, neuroprotetores e neurotrófico têm sido estudados [19]. Neste sentido, a caproctamina (**18**) apresentou antagonismo competitivo sobre receptores muscarínicos 2 (M2) (K_b 0.41 μ M), como efeito adicional de iAChE, interação favorável considerando a transmissão colinérgica potencializada pelos auto-receptores M2, facilitando a liberação de ACh na fenda sináptica [12, 18, 19].

Considerando a ênfase referente ao estresse oxidativo como fator na patogênese da DA, inibidores duais AChE/antioxidante foram propostos. A lipocrina (**23**), planejada a partir da hibridação molecular do ácido lipóico (**24**), um potente antioxidante com efeitos neuroprotetores, e a tacrina (**1**) (Figura 14), apresentou diminuição da produção de ROS (51% a 10 μ M), bem como inibição da AChE ($IC_{50} = 0,25$ nM), com capacidade de interagir com o SAP diminuindo a agregação β A induzida pela AChE (IC_{50} of 45 μ M) [12, 18, 19].

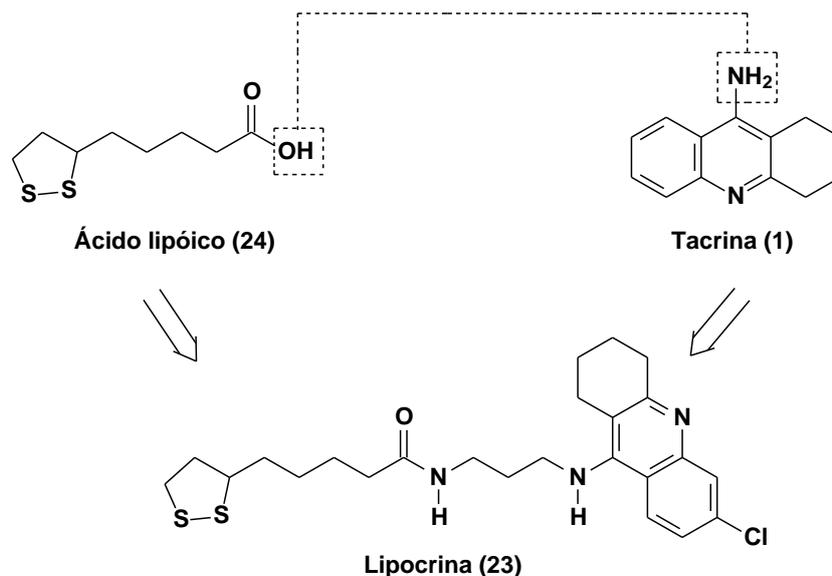


Figura 14: Gênese da Lipocrina

Pi e colaboradores (2012), por sua vez, utilizaram o ácido ferúlico (25), componente bioativo da medicina tradicional chinesa que possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, na hibridação molecular com a tacrina (1) espaçados por subunidade hidrofóbica com aproximadamente 7,0 Å, originando o composto T6FA (26) (Figura 15). 26 conservou o perfil antioxidante com a atividade adicional de potente inibidor da AChE, atuando sobre o sítio catalítico e SAP, reduzindo a agregação β A mediada pela AChE, com seletividade sobre a BuChE [40].

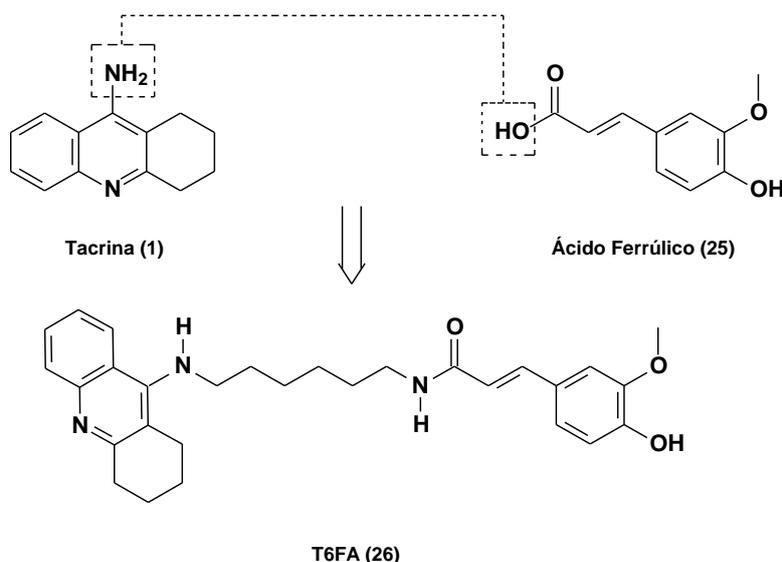


Figura 15: Híbrido com propriedade anticolinesterásica e antioxidante

1.3 COMPOSTOS MULTIALVO-DIRIGIDOS

Fármacos que atuam sobre um único alvo demonstraram ser não suficientes para o tratamento de doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer, pois envolvem múltiplos fatores patogênicos [12]. A descoberta de novos fármacos centrada em um alvo molecular foi durante muitos anos a estratégia corrente na busca de compostos seletivos. Com isso, o desenvolvimento de fármacos foi associado ao desenvolvimento de pequenas entidades químicas capazes de modular determinada função biológica, atuando sobre o alvo que, certamente estaria envolvido na alteração fisiológica. Entretanto, ligantes específicos ligados a esta estratégia nem sempre resultaram em eficácia clínica, onde a justificativa reside na natureza multifatorial de muitas doenças, cujas células possuem vias de sinalização compensatórias alternativas que permitem a existência de caminhos paralelos para proteínas/enzimas que tiveram suas atividades bloqueadas. (Figura 16) [12, 19, 41].

Recentemente, um novo conceito tem suportado novas estratégias para tratamentos que exijam a atuação em mais de um alvo molecular. Essas estratégias são baseadas no desenvolvimento de uma única entidade química que seja capaz de modular múltiplos alvos, denominada ligantes multialvo-dirigidos (LMAD). O desenvolvimento de LMADs pode permitir a atuação sobre múltiplas propriedades biológicas com vantagens relacionadas principalmente ao perfil farmacocinético, minimizando problemas relacionados a terapias combinadas *e.g.* posologia, biodisponibilidade, metabolismo, interação fármaco-fármaco [12]. Fármacos que atuem em múltiplos alvos podem ser mais eficazes tornando o sistema biológico mais sensível, pela ação em dois ou mais alvos simultaneamente, atenuando o efeito de redundância (Figura 16) [19]. Assim, um novo paradigma para a Química Medicinal tem sido o planejamento racional de LMADs [12, 19].

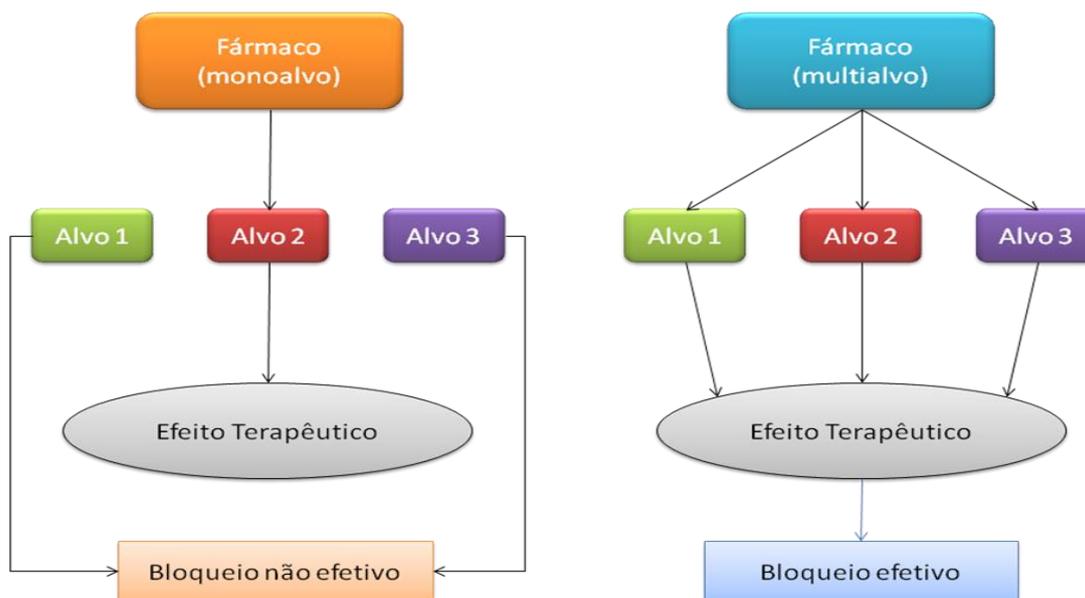


Figura 16: Fármaco monoalvo *versus* fármaco multialvo

A metodologia de hibridação molecular de distintos grupos farmacofóricos em uma única entidade química tem sido usada na obtenção de novos derivados LMAD [12, 19]. Esta estratégia visa manter a habilidade de interagir com sítios específicos da nova entidade química, produzindo respostas farmacológicas específicas, que somadas, apresentam efeito sinérgico, possibilitando diminuir ou bloquear o processo neurodegenerativo [12,41].

Sob esta perspectiva, Cavalli e colaboradores (2008), descreveram a síntese e o perfil farmacológico do composto altamente promissor, a memoquina (**27**), obtido por planejamento racional usando uma poliamina como arcabouço para modificação molecular de uma série de derivados colinérgicos similares à caproctamina, evidenciada com perfil anticolinesterásico, antagonista M2 e efeito antiagregante β A. Na gênese deste derivado foi incorporada a função antioxidante conferida pelo grupo 1,4-benzoquinona encontrado na coenzima Q10 (**28**), com o objetivo de atuar sobre os radicais livres originados a partir do estresse oxidativo, bem como à associação ao fato de que diferentes benzoquinonas demonstraram atividade inibitória sobre β A (Figura 17). **27** apresentou potencial inibidor AChE ($IC_{50} = 1,55$ nM), inibição da agregação β A induzida pela AChE ($IC_{50} = 28,3$ μ M βA_{40} ; $IC_{50} = 5,93$ μ M

βA_{42}), inibir BACE-1 ($IC_{50} = 108 \text{ nM}$), capacidade antioxidante reduzindo significativamente a produção de radicais livres ($12,7 \mu\text{M}$). Em adição, a memoquina também apresentou sucesso na redução da expressão e acúmulo de βA e redução da hiperfosforilação da proteína *tau* [12, 18, 19, 41].

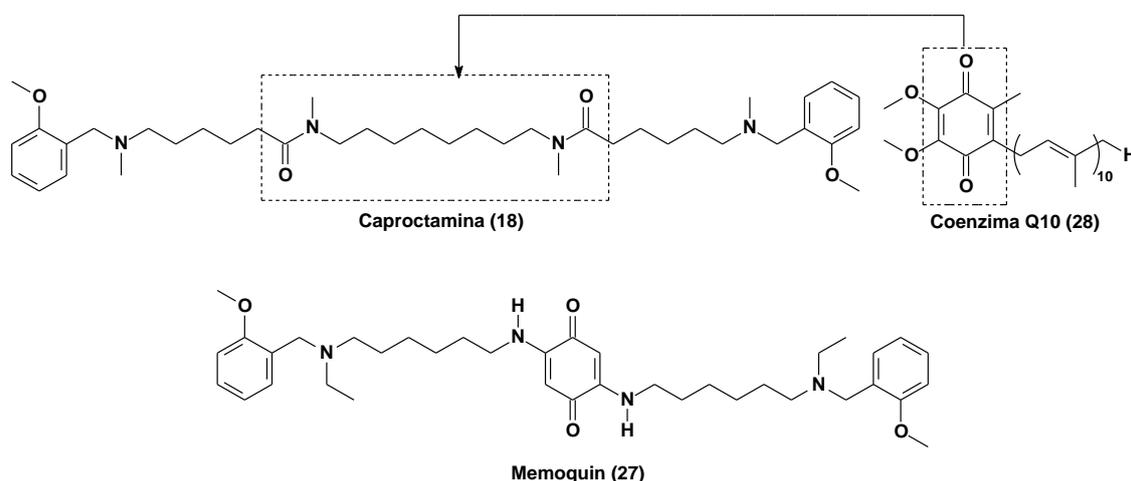


Figura 17: Planejamento racional do LMDA memoquina

A partir desses resultados, novos derivados monoméricos desenhados a partir da simplificação molecular da memoquina, dirigidos à diminuição do peso molecular com manutenção do perfil desejado, foram desenvolvidos em que destacam-se o derivado naftoquinônico (**29**) ($IC_{50} = 9,73 \text{ nM}$ iAChE; $IC_{50} = 1490 \text{ nM}$ iBuChE; inibição 69,1% da agregação βA induzida pela AChE; 60,2% inibição de BACE-1) (Figura 17) [41]. Outro homodímero da tacrina (**30**), utilizando heteroespaçador provindo da cistamina, apresentou adicional atividade antioxidante e hepatoprotetora ($IC_{50} = 5,04 \text{ nM}$ iAChE; $IC_{50} = 4,23 \text{ nM}$ iBuChE; $IC_{50} = 24,2 \mu\text{M}$ agregação βA ; inibição 52,6% agregação βA induzida pela AChE e inibição de ROS) (Figura 17) [10].

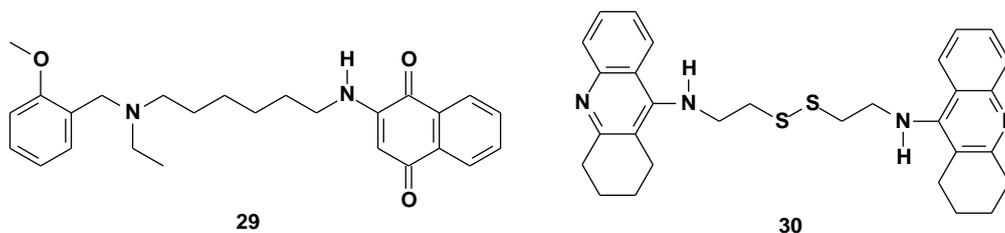


Figura 18: Derivado monomérico desenhado obtido por simplificação molecular (29) e homodímero da tacrina com espaçador modificado

Esse novo perfil de ligantes capazes de atuar sobre mais de um alvo terapêutico tem apresentado um novo caminho para o tratamento da doença. Desta forma, o planejamento de novos agentes tem concebido que o desenvolvimento de ligantes capazes de modificar o sistema patológico em vários pontos simultaneamente resultaria em melhor perfil terapêutico, permitindo retardar a progressão da doença [8, 10, 19].

1.4 A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA COMO ESTRATÉGIA NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Metabólitos secundários produzidos por plantas são fontes importantes de substâncias biologicamente ativas que compõem significativo arsenal terapêutico de fármacos, seja de origem natural ou semissintética [43]. Neste contexto, um número significativo de moléculas iAChE foram obtidas por meio de estudos fitoquímicos e/ou a partir de modificações moleculares de compostos naturais e.g. galantamina (**2**), fisostigmina (**8**), huperzina A (**6**), AP2238:14 (**16**) (cumarina), lipocrina (**23**) (**24**, ácido lipóico), memoquina (**27**) (**28**, coenzima Q10), T6FA (**26**) (**25**, ácido ferúlico).

O alcalóide piperídínico (-)-espectralina (**31**), inicialmente isolado em estudos de bioprospecção a partir das flores da *Senna spectabilis* (DC.) por Christofidis e colaboradores na década de 70 [44] e reavaliado por Viegas e colaboradores (2007) constituiu um padrão ouro no desenvolvimento de iAChE

devido sua similaridade estrutural ao substrato endógeno ACh (**32**), possibilitando por meio de modificações moleculares o desenho e obtenção de novas entidades químicas inibidoras da AChE. Dentro desta série homóloga destacamos os derivados semissintéticos LASSBio-767 (**33**) ($IC_{50-AChE} = 7,32 \mu M$; $IC_{50-BuChE} = 150,1 \mu M$; $IS_{IC_{50-AChE}/IC_{50-BuChE}} = 21$; $K_i = 6,1 \mu M$) e LASSBio-822 (**34**) ($IC_{50-AChE} = 15,1 \mu M$; $IC_{50-BuChE} = 143,2 \mu M$; $IS_{IC_{50-AChE}/IC_{50-BuChE}} = 9,5$; $K_i = 7,5 \mu M$) que apresentaram potente perfil inibidor não-competitivo reversível da AChE com elevado padrão de seletividade sobre a BuChE (Figura 19) [12, 43, 44].

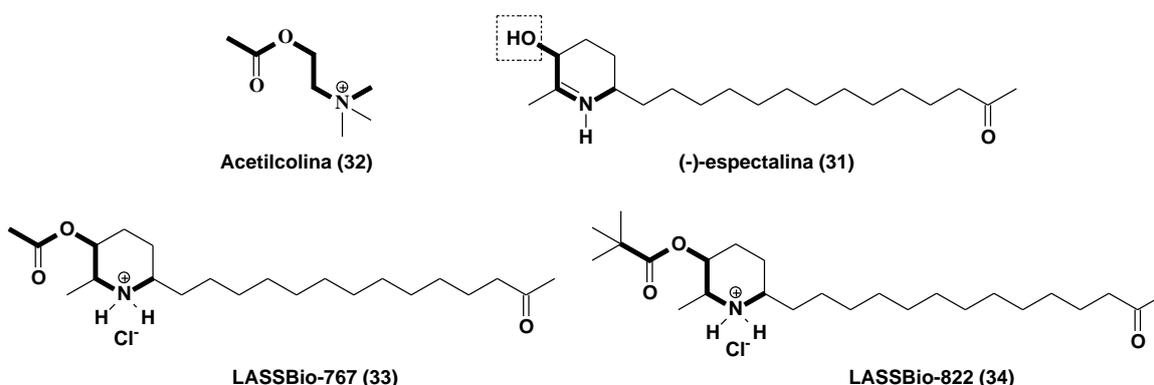


Figura 19: Similaridade estrutural entre o substrato endógeno ACh (**32**) e a espectalina (**31**) no desenho dos protótipos LASSBio-767 (**33**) e LASSBio-822 (**34**)

Lípídeos fenólicos não-isoprenóides isolados a partir do líquido da castanha do caju (LCC) *Anacardium occidentale* têm sido explorados como arcabouço molecular para o desenho de novos candidatos inibidores da AChE [46-47]. Esses metabólitos secundários compõem um grupo diversificado de moléculas e.g. cardóis, cardanóis, ácidos anarcádicos, metilcardóis, que apresentam grupo fenólico e cadeia alifática com 15 carbonos e diferentes graus de insaturação, permitindo diversos tipos de modificação molecular [46, 47]. Recentemente, novos inibidores potenciais da AChE foram desenvolvidos a partir de modificações moleculares do cardanol saturado (**35**) planejados pela hibridação molecular entre a subunidade farmacofórica primária da rivastigmina (**4**) e a subunidade secundária da cadeia alquílica do LASSBio-767 (**33**) (Figura 20). Dentro da série homóloga, o derivado LDT185 (**36**) ($IC_{50} = 50,0 \mu M$) apresentou o melhor perfil inibitório [49, 40]. Assim, esses lipídeos fenólicos

constituem esqueletos moleculares interessantes na busca de novas entidades químicas úteis ao tratamento da DA.

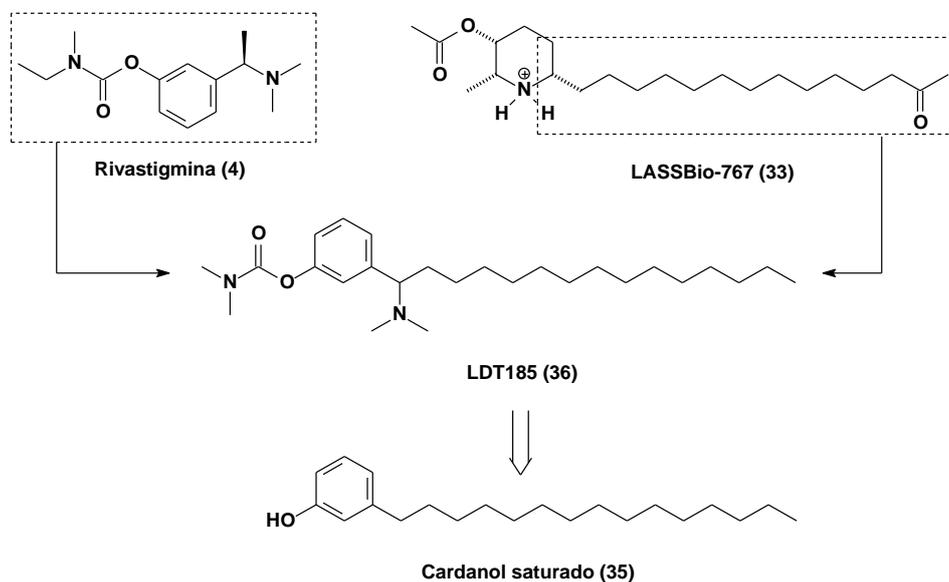


Figura 20: Planejamento racional do LDT185 por hibridação molecular

1.5 LIPÍDEOS FENÓLICOS PRESENTES NO LÍQUIDO DA CASTANHA DO CAJU (LCC)

O cajueiro, nome científico *Anacardium occidentale* L. da família *Anacardiaceae* constitui importante fonte de renda no nordeste brasileiro, associado tanto ao consumo de seu pseudofruto, como principalmente ao beneficiamento de seu fruto, popularmente conhecido como castanha do caju. A castanha do caju constitui um arquênio de comprimento e largura variável, casca coriácea lisa e mesocarpo alveolado repleto de um líquido escuro e aspecto oleoso, cáustico e inflamável, denominado líquido da casca da castanha do caju (LCC). Em sua parte interna localiza-se uma amêndoa que compõe a parte comestível do fruto, revestida por uma película de tons avermelhados (Figura 21) [51, 52]

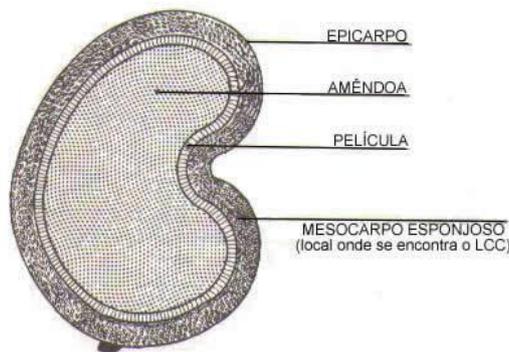


Figura 21: Estrutura básica do arquênio e localização do LCC

Fonte: <http://www.mecol.com.br/portugues/informacajuebrasil.htm> [53]

O LCC representa aproximadamente 25% do peso da castanha e constitui uma das fontes mais ricas de lipídeos fenólicos não-isoprenóides de origem natural, nos quais podemos destacar o ácido anacárdico (**37**), cardanolis (**38**), cardóis (**39**) e metilcardóis (**40**), encontrados na forma saturada (3%), monoeno (8' – 34-36%), dieno (8',11' – 21-22%) e trieno (8',11',14' – 40-41%) em diferentes proporções (Figura 22) [47, 51-55].

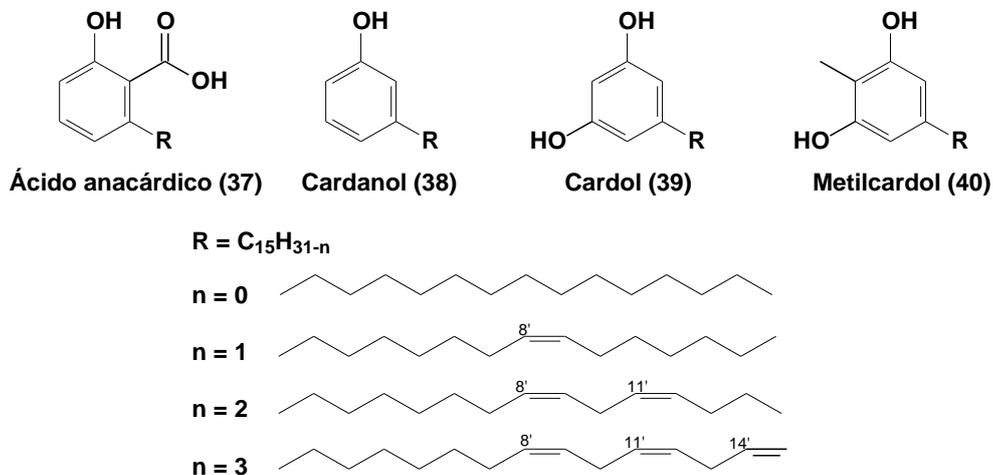


Figura 22: Lipídeos não isoprenóides presentes no LCC

Diversos processos de extração podem ser empregados na obtenção do LCC e.g. extração a frio (prensas), com solvente, processo térmico-mecânico (aproximadamente 190 °C). A composição química do LCC varia de acordo com a origem, e com o processo de extração, podendo ser classificado em LCC técnico (extração a alta temperatura) e LCC natural (extraído da castanha *in natura*). Devido ao fato de quando submetido a altas temperaturas (> 180

°C), o ácido anacárdico presente no LCC natural sofrer descarboxilação convertendo-se em cardanol. A diferença na composição de ambos pode ser visualizada na Tabela 1 [51, 52, 55].

Tabela 1: Composições químicas dos LCC natural e técnico^a.

Constituinte	LCC Natural	LCC Técnico
Ácido Anacárdico	71,70 – 82,00 %	1,09 – 1,75 %
Cardanol	1,60 – 9,20 %	67,82 – 94,60 %
Cardol	13,80 – 20,10 %	3,80 – 18,86 %
2-Metilcardol	1,65 – 3,90 %	1,20 – 4,10 %
Componentes Minoritários	2,20 %	3,05 – 3,98 %
Material Polimérico	----	0,34 – 21,63 %

^aAdaptado de Mazzetto, SE e Lomonaco, D (2009) [51]

Como pode ser observado na Tabela 1, o LCC *in natura* contém maior quantidade de ácido anacárdico e é isento de material polimérico. No entanto, no LCC técnico devido ao tratamento térmico esses valores modificam, mostrando elevado percentual de cardanol e também o aparecimento de material polimérico [51, 52, 55]. O processo de beneficiamento da castanha do caju para obtenção das amêndoas utiliza o tratamento térmico-mecânico, levando a obtenção de cerca de 45 mil toneladas de LCC técnico por ano como subproduto [51]. As possibilidades de exploração desta matéria-prima são diversas, porém concentradas em segmentos de baixo valor agregado, sendo vendido a preços irrisórios [51, 56].

O LCC e seus constituintes funcionalizados têm sido amplamente explorados nas últimas décadas, possuindo diversas aplicações na química fina, de acordo com a funcionalização de seus produtos isolados. Tem apresentado grande aplicação na produção de derivados poliméricos e resinas, sendo um potencial substituto aos derivados do petróleo [46, 51, 56].

Avelar e colaboradores (2000) descreveu a síntese de compostos nitrogenados quartenários de alto peso molecular com característica anfifílica planejados a partir do cardanol (**38**) na obtenção de catalisadores de transferência de fases (Figura 23). Os novos derivados (**41**) evidenciaram

rendimentos próximos ou superiores aos das reações catalisadas por Aliquat®. [57].

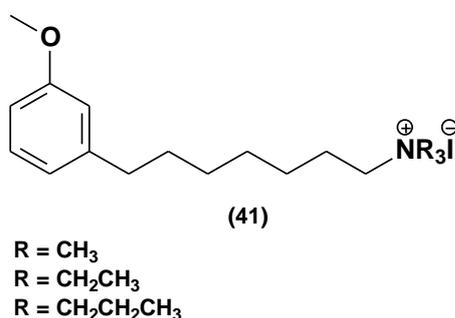


Figura 23: Compostos nitrogenados quartenários planejados a partir do cardanol

Nesse mesmo segmento, Santos e colaboradores (2012) [58] descreveram a síntese e avaliação antimicrobiana de compostos anfifílicos faciais catiônicos (42) planejados a partir do cardanol saturado (35) por meio da funcionalização da hidroxila fenólica (Figura 24) [58, 59]. Samy e colaboradores (2007) também evidenciaram atividade antimicrobiana de compostos isonicotinoilhidrazonas (43) planejados a partir do ácido anacárdico (37) (Figura 24) [60].

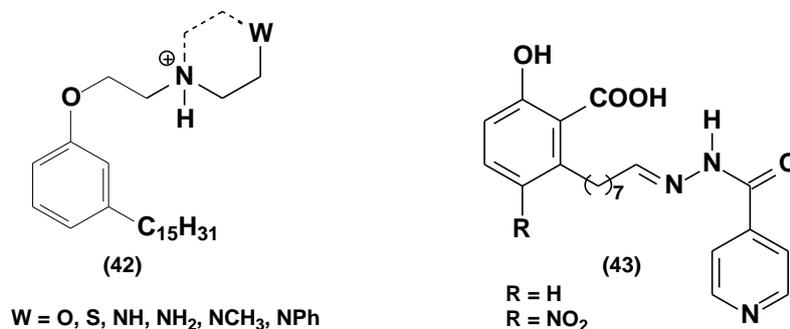


Figura 24: Compostos antimicrobianos planejados a partir do LCC

Grande quantidade de dados descrevem várias ações biológicas desses lipídeos fenólicos [46]. Logrado e colaboradores (2005) descreveram a síntese e avaliação citotóxicas de macrolactonas salicílicas (44) sintetizadas a partir do ácido anacárdico (37) (Figura 25) [61]. Ainda no âmbito da linha de pesquisa na obtenção de novas substâncias bioativas a partir dos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do LCC, Logrado e colaboradores (2010) relataram a síntese e a

atividade antiproliferativa de isobenzofuranonas (**45**) planejadas a partir do ácido anacárdico (**37**) (Figura 25) [62].

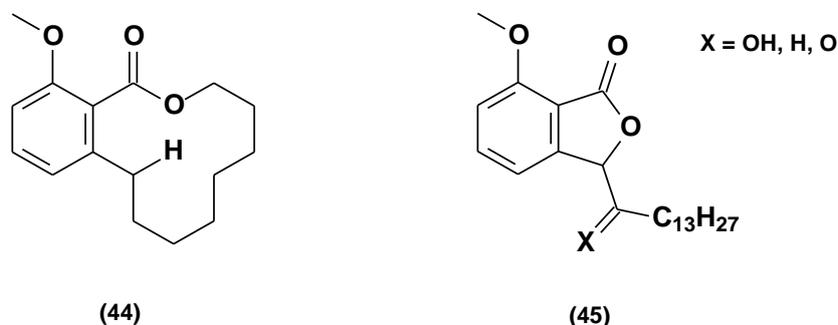


Figura 25: Derivados citotóxicos sintetizados a partir do ácido anacárdico (**37**)

Diversas outras atividades têm sido associada a seus constituintes isolados ou derivados sintéticos *e.g.* antiparasitária [63, 64], antioxidante [52], antitumoral [65], absorvedores UV [66, 67], anticolinesterásica (Figura 20) [49, 50], antiinflamatória, antifúngica, inibidor da tirosinase, α -glicosidade, invertase e aldose redutase, entre outras [46, 47, 68].

1.5.1 Líquido da Castanha do Caju (LCC) – Cardanol

O cardanol (**38**) constitui o lipídeo fenólico não-isoprenóide majoritário no LCC técnico. Ele tem sido amplamente utilizado na semissíntese *e.g.* surfactantes polietoxilatos e quelantes, assim como na química fina por meio da funcionalização de seu esqueleto molecular *e.g.* anticolinesterásico, antioxidante, antimicrobianos [46, 47, 50-52, 56]. Possui características químicas e físico-químicas peculiares que permitem inúmeras funcionalizações devido a sua combinação natural conferida pela presença da cadeia alquílica hidrofóbica e com diferentes graus de insaturação, assim como pelo anel fenólico (Figura 26), sendo matéria prima biodegradável e renovável [51, 55].

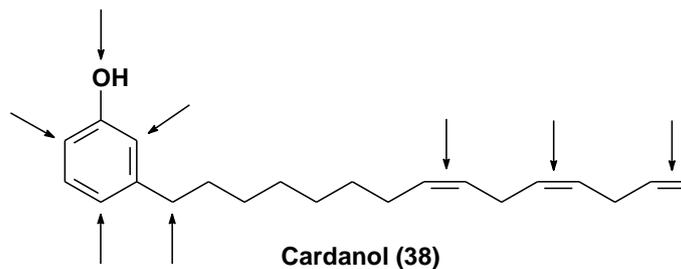


Figura 26: Possibilidades de modificação na estrutura do cardanol

Como modificações moleculares no esqueleto desse bióforo natural temos diversas possibilidades *e.g.* hidrogenação catalítica na obtenção da cadeia alquílica saturada [69], clivagem oxidativa da cadeia [54, 57], reações de substituição e eliminação no carbono benzílico [50, 61], *orto* ou *para* alquilação, e acilação [69, 70], *para*-nitração [60] *O*-alquilação [54, 57] e *O*-acetilação [54, 69] da hidroxila fenólica, entre outros. Desta forma tanto o LCC, assim como seus constituintes isolados *e.g.* cardanol, constituem matéria prima de interesse na síntese de compostos bioativos com valor agregado.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo objetiva a utilização do cardanol na obtenção racional de novos agentes terapêuticos inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), candidatos úteis ao 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.

Planejamento Estrutural

3 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Os compostos-alvo foram planejados a partir da estratégia de hibridação molecular com elementos estruturais de inibidores da enzima AChE, homodímero Bis(7)-tacrina e donepezil, de forma a gerar novos padrões moleculares com arcabouço estrutural complementar aos resíduos de aminoácidos da AChE.

Neste sentido, o padrão molecular planejado compreende a hibridação molecular entre a subunidade farmacofórica primária (a) do homodímero Bis(7)-tacrina, incluindo o grupo espaçador (7,6 Å), e a subunidade auxofórica (b) do donepezil, tendo o cardanol como arcabouço estrutural (Figura 27).

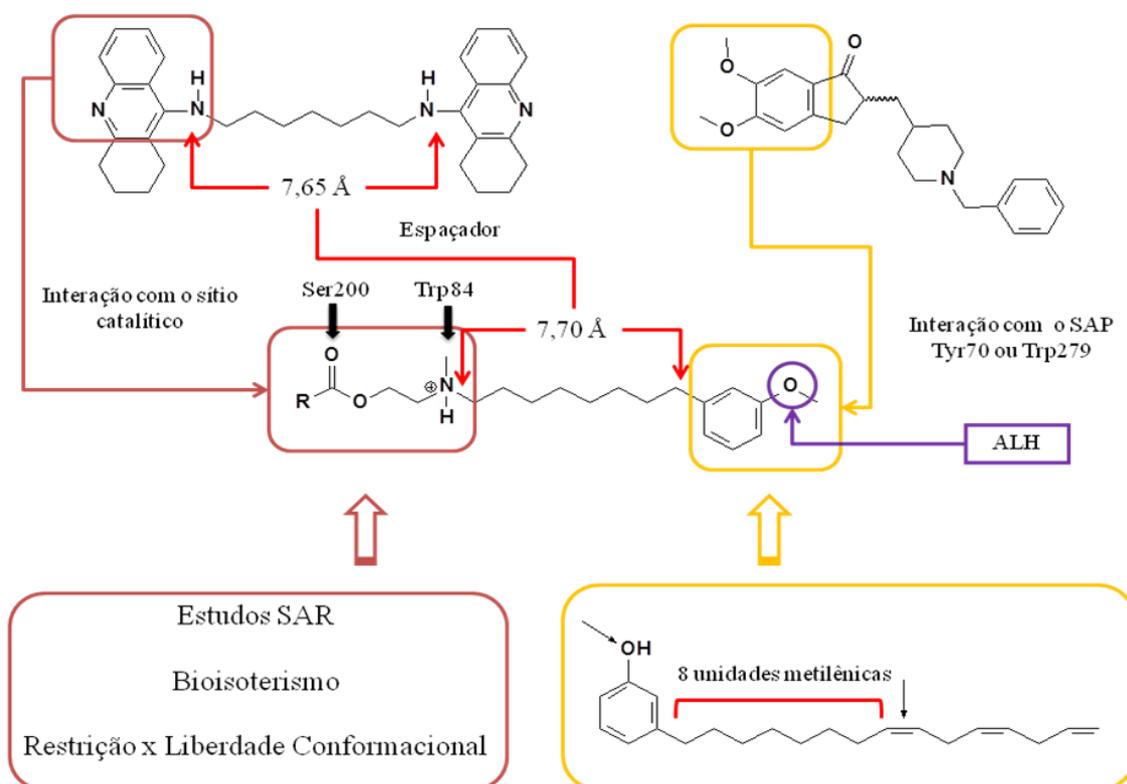


Figura 27: Planejamento estrutural: Estratégia de hibridação molecular entre o dímero da tacrina (1) e o donepezil (2)

A subunidade farmacofórica (**a**) do novo padrão molecular apresenta o grupo amino da acetilcolina, previsto teoricamente para interagir com o resíduo Trp84 (subsítio hidrofóbico aromático) no sítio catalítico. A estratégia bioisostérica de anelação visa fornecer análogos com restrição conformacional representados por amins heterocíclicas com variação na presença de grupos ésteres (acetila) ou carbamatos (*N,N*-dimetilcarbamoíla) àquelas contendo grupos hidroxila, em que pretendemos avaliar a influência da liberdade conformacional na interação com a AChE e comparação com a subunidade acridínica presente no homodímero da tacrina. Outra variação consiste na adição de grupos benzílicos às amins, os quais poderão interagir com o resíduo Phe331 próximo ao Trp84, mimetizando as interações do donepezil [12, 32, 29, 27].

A subunidade (**b**) dos derivados propostos estabelece o padrão molecular de acordo com a alquilação na hidroxila fenólica do cardanol. Nossos pressupostos teóricos indicam que esta subunidade poderá interagir com os resíduos Trp279, Tyr70 e Tyr334 do sítio aniônico periférico (PAS) por meio de interações aromático-aromático (*stacking*) [12, 32, 29, 27]. A presença de aceptores de ligação de hidrogênio (oxigênios) possibilitam interações dipolo-dipolo (ligação de hidrogênio) com os mesmos resíduos doadores de ligação de hidrogênio.

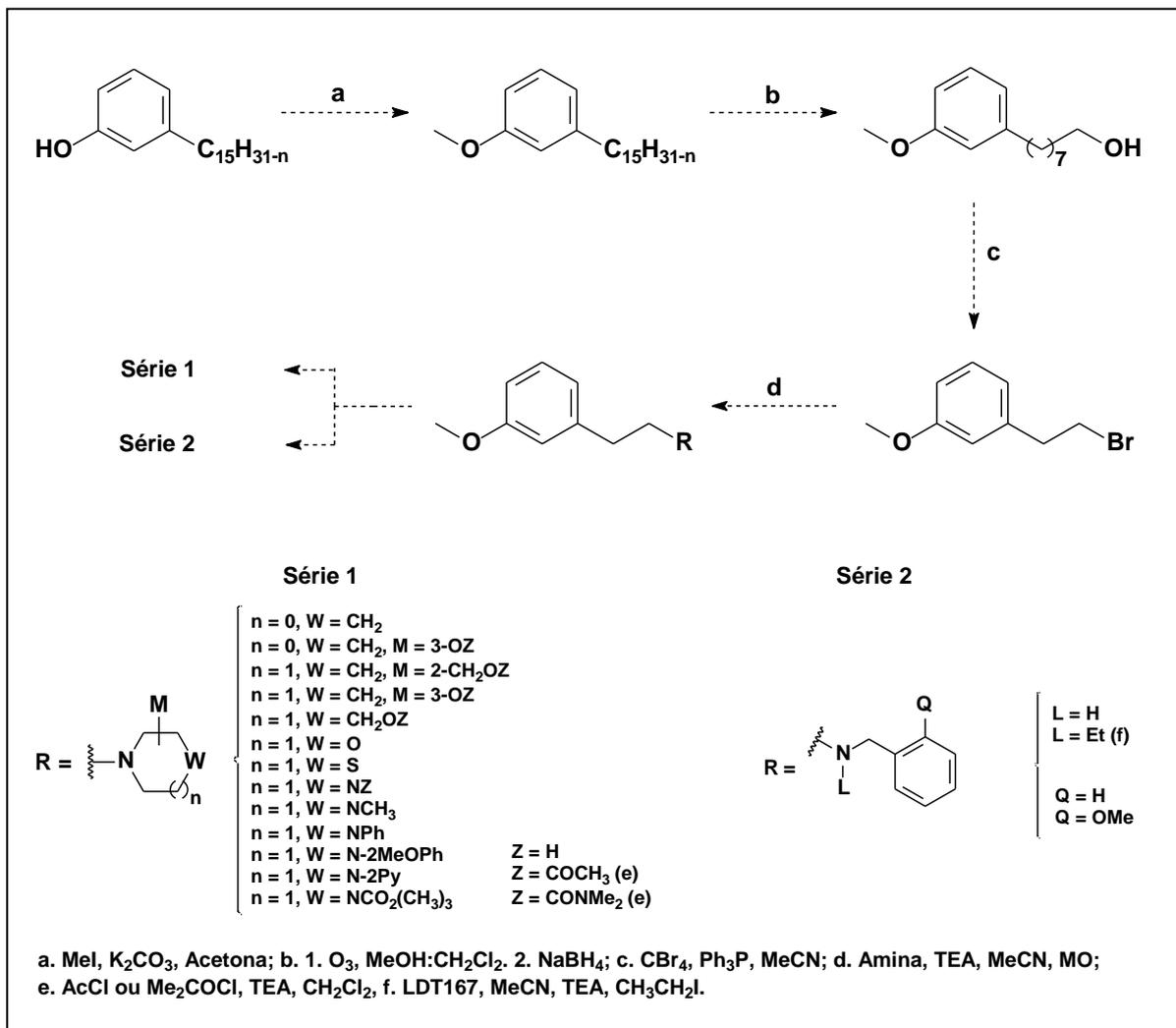
O espaçador apresenta oito unidades metilênicas semelhante em comprimento (7,7 Å) e característica hidrofóbica aos encontrados no homodímero da tacrina (7,6 Å), com variação isostérica clássica entre o nitrogênio e o metileno na posição benzílica. Alguns derivados da literatura apresentam a troca do grupo amina por sulfeto, o qual apresenta o mesmo tipo de reconhecimento hidrofóbico que o grupo metileno [12, 32, 29, 27].

Estratégia Sintética

4 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A estratégia sintética para a obtenção dos derivados-alvo das séries **1 e 2** (Esquema 1) compreendeu a exploração de procedimentos sintéticos clássicos *e.g.* *O*-alquilação, ozonólise, redução com hidretos metálicos, interconversão de grupos funcionais e reações de *N*-alquilação, acilação e carbamoilação.

O planejamento sintético para as séries 1 e 2 foi idealizado a partir da alquilação da hidroxila fenólica da mistura de cardanóis na forma de éter metílico por meio da reação com iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona, seguida da reação de ozonólise em mistura metanol e diclorometano (1:1) com fluxo contínuo de ozônio e tratamento redutivo do ozonídeo secundário com boridreto de sódio para fornecer o álcool 8-(3-metóxfenil)octan-1-ol (LDT72, **46**). Posterior conversão do grupo hidroxila ao bromoderivado pelo tratamento com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em acetonitrila compreendeu a formação do intermediário-chave (LDT72Br, **47**) para as reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) assistida sob radiação micro-ondas na presença das respectivas aminas e trietilamina em acetonitrila. Adicionalmente, os compostos hidroxilados foram transformados em seus respectivos acetatos e carbamatos por meio do tratamento com cloreto de acetila ou cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoíla em diclorometano anidro, na presença de trietilamina (Esquema 1).



Esquema 1: Estratégia sintética para obtenção dos derivados-alvo

Parte Experimental

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES, MATERIAIS E MÉTODOS

O LCC técnico foi obtido por meio de doação da Companhia Industrial de Óleos do Nordeste-CIONE.

Os solventes e reagentes utilizados nas reações foram previamente tratados, como descritos a seguir:

Trietilamina (TEA), acetonitrila (MeCN), diclorometano (DCM), foram tratados com hidreto de cálcio e destilados previamente.

As reações foram realizadas em microondas doméstico Brastemp® modelo BMK38ABHNA JetDefrost com capacidade de 38 L, potência de 1250 W.

A evaporação dos solventes foi realizada à pressão reduzida, em evaporador rotatório Tecnal® TE-211, em sistemas de alto vácuo, com pressão variando entre 10 e 0,1 mmHg.

A determinação dos pontos de fusão foram realizadas em aparelho digital de ponto de fusão MQAPF 302.

Nas cromatografias analíticas de camada delgada (c.c.d.), foram utilizadas cromatofolhas (5,0 x 1,5 cm) de alumínio de sílica gel com espessura 250 μm , indicador fluorescence UV₂₅₄ (Whatman®). A revelação das substâncias em c.c.d. foi feita por meio de lâmpada de ultra violeta (UV) (254-366 nm).

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos por Espectrofotômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), da marca Perkin Elmer modelo Spectrum BX (Laboratório Central Analítica – Universidade Católica de Brasília – UCB), utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em aparelho Varian Mercury Plus spectrometer (7.05 T) (Central Analítica da Universidade de Brasília) e em aparelho Bruker Avance DRX500 e DRX300 (Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará). As amostras foram dissolvidas em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS em Hertz (Hz) 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); multiplete (m).

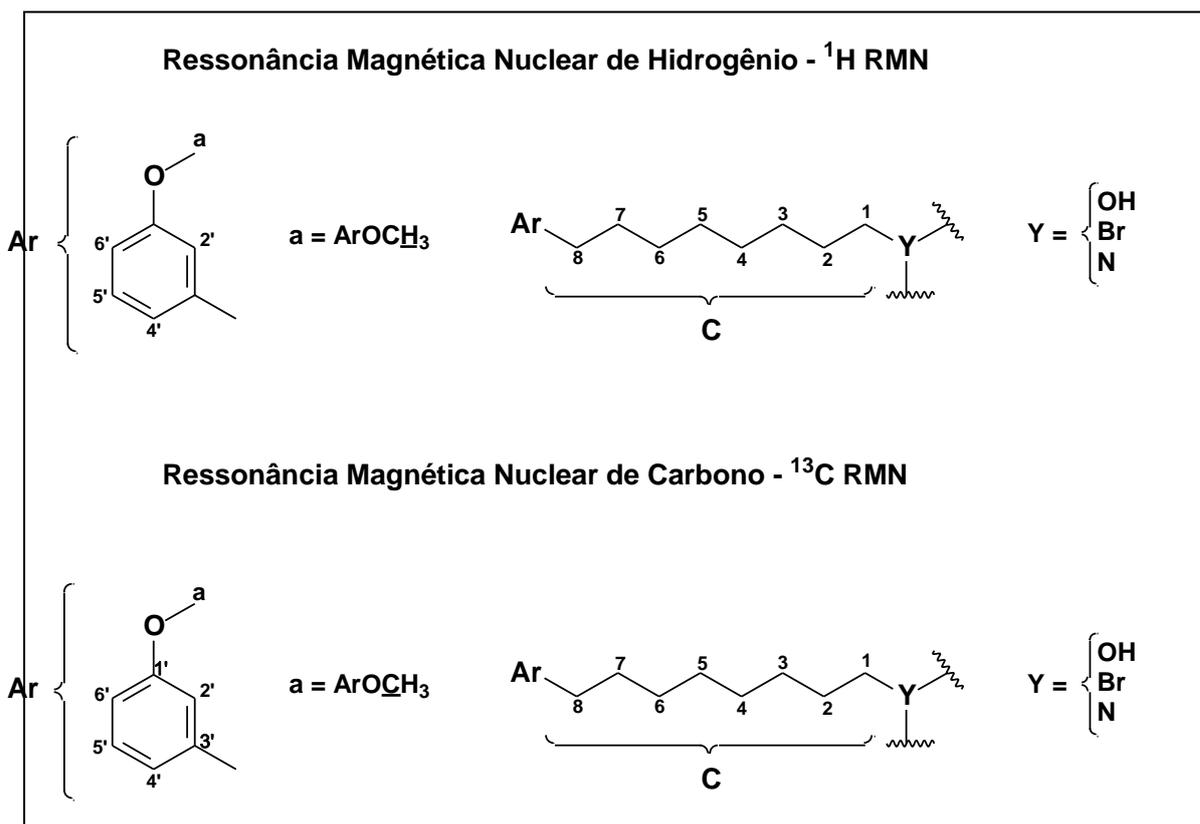


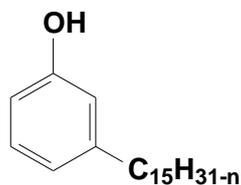
Figura 28: Numeração e legendas empregadas no assinalamento de sinais em RMN ^1H e RMN ^{13}C

Os ensaios de inibição da enzima acetilcolinesterase foram realizados pelo método de Ellman adaptado de acordo com a metodologia descrita em Viegas e colaboradores (2005), usando-se a enzima acetilcolinesterase purificada de *E. electricus* em vez do homogeneizado de tecido. As amostras

foram solubilizadas em metanol P.A. a uma concentração estoque de 0,05 M, tendo sido a solução sonicada por 2 minutos para melhor dissolução. Uma alíquota da amostra foi transferida para meio aquoso contendo solução de tampão fosfato 0,1 M pH 7,4, com concentração final igual a 200 μM . Foi feita avaliação no teste espectrofotométrico a 412 nm em concentração final de 100 μM , tendo sido realizado a estimativa da concentração inibitória média (IC_{50}) apenas para as moléculas que apresentaram 50% de atividade inibitória a 100 μM .

5.2 METODOLOGIA SINTÉTICA E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

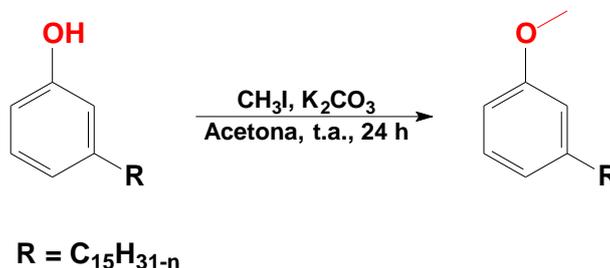
5.2.1 Obtenção da Mistura de Cardanóis a Partir do LCC Técnico



$n = 0, 2, 4 \text{ ou } 6$

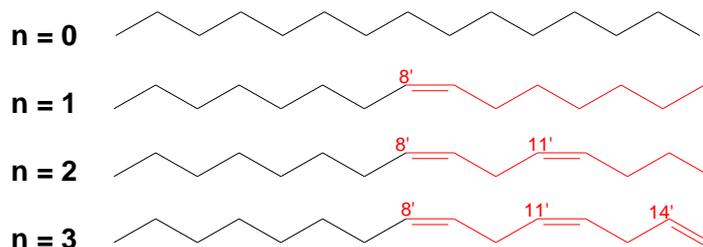
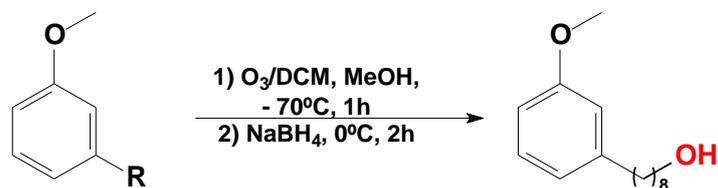
A mistura de cardanóis insaturados ($\text{MM} = 300,190 \text{ g mol}^{-1}$) foi purificada a partir do LCC técnico por meio de coluna cromatográfica em gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, em rendimento de 60% em relação à massa total aplicada.

5.2.2 Obtenção da Mistura de 3-metoxicardanóis

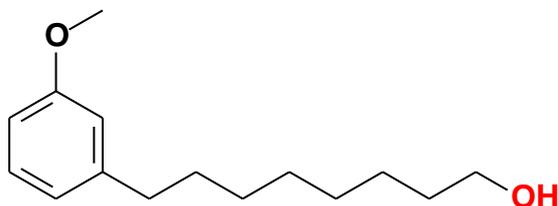


A um balão (125 mL) contendo 6,70 g (22,0020 mmol) da mistura de cardanóis foram adicionados acetona (30 mL) e 6,08 g de K_2CO_3 (44,0039 mmol). A solução permaneceu sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente. Ao final deste tempo foram adicionados 5,47 mL de CH_3I (88,0079 mmol) e o sistema reacional foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo o solvente foi evaporado à pressão reduzida e a mistura resultante extraída com diclorometano (3 x 15 mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e a mistura purificada por cromatografia em coluna contendo gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, fornecendo a mistura de cardanóis metilados em rendimento de 78%.

5.2.3 Obtenção do Derivado 8-(3-metóxfenil)octan-1-ol (46, LDT72)



A um sistema para ozonólise contendo 1,00 g da mistura de cardanóis metilados (3,1612 mmol), foram adicionados diclorometano (20 mL) e metanol (20 mL). O sistema reacional foi resfriado em banho de acetona/gelo seco à temperatura de -70°C , sob agitação magnética e submetido a fluxo contínuo de ozônio (5 g/mL) por 60 minutos (3 x de 20''). Ao final deste tempo, o excesso de O_3 foi tratado com fluxo de N_2 . Após o término da reação, acompanhado por ccd, foram adicionados em pequenas porções, 1,12 g de NaBH_4 (33,1612 mmol) sob banho de gelo, e a mistura permaneceu por 2 horas sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada solução de HCl 10% (50 mL). A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi rotoevaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com diclorometano, fornecendo o derivado LDT72.

8-(3-Metóxfenil)octan-1-ol (**46**, LDT72)

Líquido amarelo claro

Rendimento (80%)

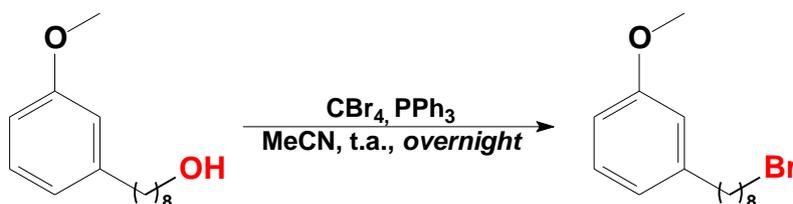
R_f = 0,4 (DCM)Fórmula Molecular = C₁₅H₂₄O₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3368 (ν OH); 2929 (ν sCH₂); 1602-1465 (ν C=C), 1260 (ν s ArC-O-CH₃), 1051 (ν s C-O); 776 e 695 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,54-1,58 (m, 2H, CH₂, C2); 1,60-1,63 (m, 2H, CH₂, C7); 2,59 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂, C8); 3,64 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂, C1); 3,81 (s, 3H, ArOCH₃); 6,72-6,79 (m, 3H, Ar-H4', H5', H6'); 7,18-7,21 (m, 1H, Ar-H2').

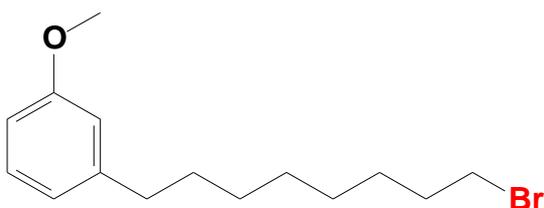
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25,9 (CH₂, C3); 29,4-29,5-29,6 (CH₂, C4, C5 e C6); 31,5 (CH₂, C7); 32,9 (CH₂, C2); 36,2 (CH₂, C8); 55,3 (ArOCH₃); 63,2 (CH₂, C1); 110,9 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,1 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-C); 159,7 (Ar-1'-CO).

5.2.4 Obtenção do Derivado 1-(8-Bromooctil)-3-metóxi-benzeno (**47**, LDT72Br)



A um balão de 125 mL foram adicionados 1,00 g do derivado LDT72 (4,2341 mmol), acetonitrila anidra (5 mL), 1,11 g de trifenilfosfina (4,2341 mmol) e 1,40 g de tetrabrometo de carbono (4,2341 mmol), cuidadosamente em pequenas porções, sob banho de gelo. O sistema reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente e protegido da luz *overnight*. Após esse tempo o solvente foi rotoevaporado à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluída com mistura de hexanos, fornecendo o bromointermediário **G**.

1-(8-bromooctil)-3-metóxi-benzeno (**47**, LDT72Br)



Líquido incolor

Rendimento (80%)

R_f = 0,8 (DCM)

Fórmula Molecular = C₁₄H₂₁OBr

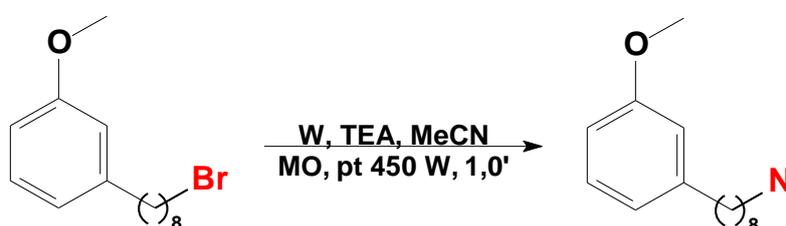
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2917 (ν CH₂); 1610-1582 (ν C=C), 1291 (ν ArC-O-CH₃), 1062 (ν C-O); 767 E 688 (ν Ar-1,3-Di); 608 (ν Br);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32-1,42 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,56-1,63 (m, 2H, CH₂, C2); 1,79-1,89 (m, 2H, CH₂, C7); 2,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂, C8); 3,40 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂, C1); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5', H6'); 7,20 (dd, J^A = 9 Hz, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 28,2 (CH₂, C3); 28,7-29,1-29,3 (CH₂, C4, C5 e C6); 31,3 (CH₂, C7); 32,8 (CH₂, C2); 34,1 (CH₂, C1); 36,0 (CH₂, C8); 55,1

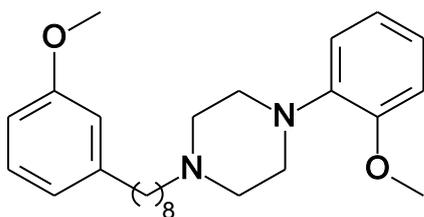
(ArOCH₃); 110,8 (Ar-6'-CH); 114,2 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,2 (Ar-5'-CH); 144,5 (Ar-3'-C); 159,5 (Ar-1'-CO).

5.2.5 Obtenção dos derivados-alvo sob radiação micro-ondas: Procedimento geral



A um tubo reator foram adicionados 0,20 g do bromoderivado (0,6963 mmol), a amina correspondente (2 eq), acetonitrila anidra (1 mL) e trietilamina (2 eq). A mistura foi submetida à radiação microondas durante 2 minutos (2 x 1,0') à potência 50%. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica com gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol em diferentes proporções fornecendo os derivados correspondentes.

1-(2-Metóxfenil)-4-(8-(3-metóxfenil)octil)piperazina (**48**, LDT7)



Líquido amarelo

Rendimento (89%)

R_f = 0,25 (DCM)

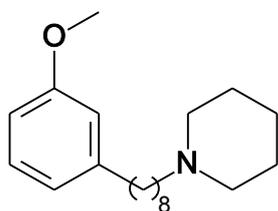
Fórmula Molecular = C₂₆H₃₈N₂O₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 2926 (vas CH_2); 1620-1582-1514-1488 ($\nu\text{C}=\text{C}$), 1262 (vas ArC-O-CH_3), 1046 (vs C-O); 763 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,26-1,32 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,52-1,61 (m, 4H, CH_2 , C2 e C7); 2,39 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2 , C1); 2,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2 , C8); 2,60-2,71 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,05-3,17 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,80 (s, 3H, ArOCH_3); 3,87 (s, 3H, $\text{Ar}'\text{OCH}_3$); 6,72-6,79 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,85-6,87 (m, 1H, Ar'-H6''); 6,94-6,97 (m, 2H, Ar'-H3'' e H5''); 7,17-7,22 (m, 1H, Ar-H2'); 7,24-7,30 (m, 1H, Ar'-H4'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 26,8 (CH_2 , C2); 27,5 (CH_2 , C3); 29,0-29,1-29,4 (CH_2 , C4, C5 e C6); 31,3 (CH_2 , C7); 35,9 (CH_2 , C8); 50,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 54,9 ($\text{Ar}'\text{OCH}_3$); 55,2 (ArOCH_3); 58,8 ($\text{Ar}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}$); 110,6 (Ar-6'- CH); 110,9 (Ar'-5''- CH); 114,0 (Ar-2'- CH); 118,1 (Ar'-6''- CH); 120,7 (Ar-4'- CH); 120,9 (Ar'-3''- CH); 122,7 (Ar'-4''- CH); 129,0 (Ar-5'- CH); 141,2 (Ar'-1''- CN); 144,4 (Ar-3'- CC); 152,1 (Ar'-2''- CO); 159,4 (Ar-1'- CO).

1-(8-(3-metóxilfenil)octil)piperidina (**49**, LDT140)



Líquido marrom

Rendimento (78%)

Rf = 0,25 (DCM)

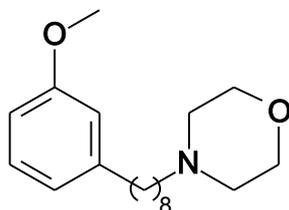
Fórmula Molecular = $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 2937 (vas CH_2); 1609-1582-1484-1450 ($\nu\text{C}=\text{C}$), 1258 (vas ArC-O-CH_3), 1050 (vs C-O); 796-704 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (m, 8H, $\underline{\text{CH}_2}$, C3-C6); 1,40-1,50 (m, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 1,56-1,62 (m, 6H, $\underline{\text{CH}_2}$, C2, C7 e $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 2,28 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C1); 2,33-2,45 (m, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 2,56 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C8); 3,79 (s, 3H, ArOCH_3); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,21 (dd, $J^A = 9$ Hz, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 24,3 ($\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\underline{\text{CH}_2}$); 25,7 ($\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 26,6 ($\underline{\text{CH}_2}$, C3); 27,6 ($\underline{\text{CH}_2}$, C2); 29,2-29,3-29,4 ($\underline{\text{CH}_2}$, C4-6); 31,3 ($\underline{\text{CH}_2}$, C7); 35,9 ($\underline{\text{CH}_2}$, C8); 54,5 ($\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 55,0 (ArOCH_3); 59,5 ($\underline{\text{CH}_2}$, C1); 110,6 (Ar-6'- $\underline{\text{CH}}$); 114,1 (Ar-2'- $\underline{\text{CH}}$); 120,7 (Ar-4'- $\underline{\text{CH}}$); 129,1 (Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$); 144,4 (Ar-3'- $\underline{\text{CC}}$); 159,4 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$).

4-(8-(3-metóxiifenil)octil)morfolina (**50**, LDT141)



Líquido marrom

Rendimento (87%)

Rf = 0,25

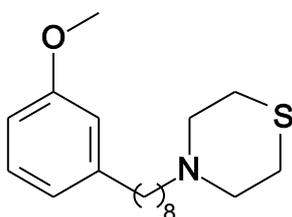
Fórmula Molecular = $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2923 (vas CH_2); 1601-1488 (ν C=C); 1258 (vas ArC-O- CH_3), 1040 (vs C-O); 787 e 696 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,18-1,37 (m, 8H, $\underline{\text{CH}_2}$, C3-6); 1,44-1,47 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C2); 1,57-1,61 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C7); 2,30 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C1); 2,33-2,47 (m, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{O}$); 2,56 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$, C8); 3,70-3,73 (m, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{O}$); 3,79 (s, 3H, ArOCH_3); 6,70-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,20 (dd, $J^A = 9$ Hz, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 26,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C3); 27,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C2); 29,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C4); 29,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C5 e 6); 31,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C7); 35,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C8); 53,7 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 55,0 ($\text{ArO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 59,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C1); 66,9 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 110,6 ($\text{Ar-6}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 114,1 ($\text{Ar-2}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 120,7 ($\text{Ar-4}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 129,1 ($\text{Ar-5}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 144,4 ($\text{Ar-3}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{C}$); 159,4 ($\text{Ar-1}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{O}$).

4-(8-(3-metóxiifenil)octil)tiomorfolina (**51**, LDT142)



Líquido marrom

Rendimento (97%)

R_f = 0,26

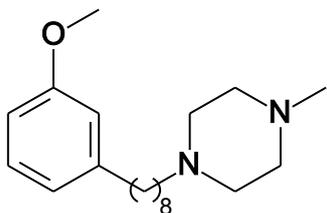
Fórmula Molecular = $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NOS}$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2923 (vas CH_2); 1601-1488-1451 ($\nu\text{C}=\text{C}$), 1288 (vas ArC-O-CH_3), 1163 (vas C-N), 1040 ($\nu\text{s C-O}$); 787-697 ($\nu \text{Ar-1,3-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,28-1,30 (m, 8H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C3-6); 1,44-1,47 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C2); 1,56-1,61 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C7); 2,32 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C1); 2,56-2,61 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C8); 2,60-2,69 (m, 4H, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$); 3,11 (t, $J = 6$, 4H, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$); 3,78 (s, 3H, $\text{ArO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 6,70-6,77 (m, 3H, $\text{Ar-H4}'$, $\text{H5}'$ e $\text{H6}'$); 7,20 (dd, $J^{\text{A}} = 9 \text{ Hz}$, 1H, $\text{Ar-H2}'$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 26,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C3); 27,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C2); 27,9 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$); 28,1-29,1-29,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C4-6); 31,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C7); 35,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C8); 54,9 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$); 55,0 ($\text{ArO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 59,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C1); 110,6 ($\text{Ar-6}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 114,1 ($\text{Ar-2}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 120,7 ($\text{Ar-4}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 129,1 ($\text{Ar-5}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}$); 144,4 ($\text{Ar-3}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{C}$); 159,4 ($\text{Ar-1}'\text{-}\underline{\text{C}}\text{O}$).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)-4-metilpiperazina (**52**, LDT143)



Líquido marrom,

Rendimento (81%)

R_f = 0,3 (CHCl₃:EtOH 5%)

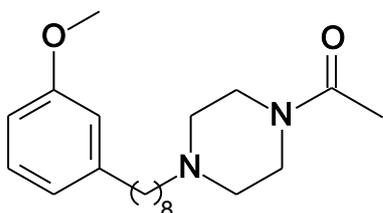
Fórmula Molecular = C₂₀H₃₄N₂O

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2929 (vas CH₂); 1601-1583-1486-1466 (ν C=C), 1259 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N), 1066 (vs C-O); 786-695 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (sl, 8H, CH₂, C3-6); 1,45-1,47 (m, 2H, CH₂, C2); 1,56-1,61 (m, 2H, CH₂, C7); 2,28 (s, 3H, NCH₂CH₂NCH₃); 2,29-2,34 (m, 2H, CH₂, C1); 2,47-2,49 (m, 4H, NCH₂CH₂N); 2,52-2,59 (m, 2H, CH₂, C8 e 8H, NCH₂CH₂N), 3,78 (s, 3H, ArOCH₃); 6,69-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,15-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,0 (CH₂, C3); 27,8 (CH₂, C2); 29,4-29,5-29,6 (CH₂, C4-6); 31,5 (CH₂, C7); 36,2 (CH₂, C8); 46,2 (NCH₂CH₂NCH₃), 53,3 (NCH₂CH₂N); 55,2 (NCH₂CH₂N) 55,3 (ArOCH₃); 58,9 (CH₂, C1); 110,1 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,7 (Ar-1'-CO).

1-(8-(3-metóxfenil)octil)-4-acetilpiperazina (**53**, LD145)



Sólido laranja

Rendimento (95%)

p.f. 37-38 °C

R_f = 0,26 (DCM)

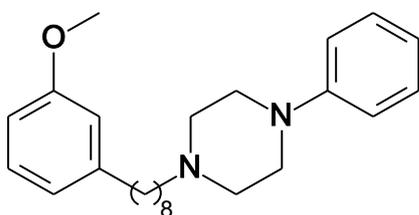
Fórmula Molecular = C₂₁H₃₄N₂O₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 2927 (vas CH_2); 1648 (ν $\text{C}=\text{O}$); 1583-1489 (ν $\text{C}=\text{C}$); 1259 (vas $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$), 1151 (vas $\text{C}-\text{N}$); 1037 (ν $\text{C}-\text{O}$); 770 e 695 (ν $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,18-1,36 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,40-1,53 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,56-1,60 (m, 2H, CH_2 , C7); 2,07 (s, 3H, NCOCH_3); 2,32 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C1); 2,38-3,40 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8); 3,43-3,47 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,78 (s, 3H, ArOCH_3); 6,69-6,76 (m, 3H, $\text{Ar}-\text{H}4'$, $\text{H}5'$ e $\text{H}6'$); 7,20 (dd, $J^A = 9$ Hz, 1H, $\text{Ar}-\text{H}2'$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,2 (NCOCH_3); 26,6 (CH_2 , C3); 27,3 (CH_2 , C2); 29,3-29,60 (CH_2 , C4-6); 31,2 (CH_2 , C7); 35,9 (CH_2 , C8); 41,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 46,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 52,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55,0 (ArOCH_3); 58,5 (CH_2 , C1); 110,6 ($\text{Ar}-6'-\text{CH}$); 114,0 ($\text{Ar}-2'-\text{CH}$); 120,7 ($\text{Ar}-4'-\text{CH}$); 129,0 ($\text{Ar}-5'-\text{CH}$); 144,5 ($\text{Ar}-3'-\text{CC}$); 159,4 ($\text{Ar}-1'-\text{CO}$); 168,9 (NCOCH_3).

1-(8-(3-metóxifenil)octil)-4-fenilpiperazina (**54**, LDT147)



Sólido branco

Rendimento (92%)

p.f. 34-35 °C

$R_f = 0,33$ (DCM)

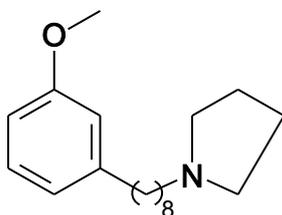
Fórmula molecular = $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 2927 (vas CH_2); 1600-1583-1489 (ν $\text{C}=\text{C}$); 1259 (vas $\text{ArC}-\text{O}-\text{CH}_3$), 1037 (ν $\text{C}-\text{O}$); 770 e 695 (ν $\text{Ar}-1,3\text{-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24-1,41 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,46-1,57 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,59-1,64 (m, 2H, CH_2 , C7); 2,39 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C1); 2,52-2,57 (m, 2H, CH_2 , C8); 2,58-2,65 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,22 (t, $J = 6$, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,80 (s, 3H, ArOCH_3); 6,72-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,68-6,96 (m, 3H, Ar'-H2'', H4'' e H6''); 7,17-7,30 (m, 3H, Ar-H2' e Ar'-H3'' e H5'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 26,7 (CH_2 , C3); 27,4 (CH_2 , C2); 29,0-29,1-29,4 (CH_2 , C4-6), 31,2 (CH_2 , C7); 35,9 (CH_2 , C8); 48,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55,0 (ArOCH_3); 58,7 (CH_2 , C1); 110,6 (Ar-6'- CH); 114,1 (Ar-2'- CH); 115,9 (Ar'-2'' e 6''- CH); 119,5 (Ar'-4''- CH); 120,7 (Ar-4'- CH); 128,9 (Ar-5'- CH); 129,0 (Ar'-3''- CH e 5''- CH); 144,4 (Ar-3'- CC); 151,2 (Ar'-1''- CN); 159,4 (Ar-1'- CO).

1-(8-(3-metóxilfenil)octil)pirrolidina (**55**, LDT148)



Líquido marrom

Rendimento (83%)

$R_f = 0,35$ (CHCl_3 :EtOH 5%)

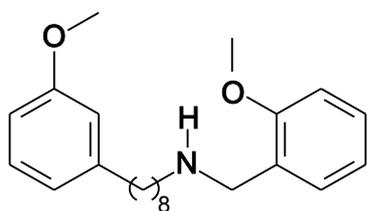
Fórmula Molecular = $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2923 (vas CH_2); 1610-1578-1486 ($\nu \text{ C}=\text{C}$); 1256 (vas ArC-O- CH_3), 1149 (vas C-N); 1046 ($\nu \text{ C-O}$); 779 e 695 ($\nu \text{ Ar-1,3-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,15-1,32 (m, 8H, CH_2 , C3-6); 1,54-1,56 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,62-1,77 (m, 2H, CH_2 , C7); 1,85-2,04 (m, 4H, NCH_2CH_2); 2,54 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8); 2,75 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C1); 2,79-3,02 (m, 4H, NCH_2CH_2); 3,77 (s, 3H, ArOCH_3); 6,70-6,75 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,19 (dd, $J^A = 9 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 23,3 (NCH_2CH_2), 26,9 (CH_2 , C3); 27,1 (CH_2 , C2); 29,1-29,3 (CH_2 , C4-6); 31,3 (CH_2 , C7); 35,9 ($\text{ArCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{N}$); 53,8 (NCH_2CH_2); 55,1 (ArOCH_3), 56,0 (CH_2 , C1); 110,7 ($\text{Ar-6}'\text{-CH}$); 114,1 ($\text{Ar-2}'\text{-CH}$); 120,8 ($\text{Ar-4}'\text{-CH}$); 129,1 ($\text{Ar-5}'\text{-CH}$); 144,4 ($\text{Ar-3}'\text{-CC}$); 159,5 ($\text{Ar-1}'\text{-CO}$).

N-(2-metóxi-benzil)-8-(3-metóxi-fenil)octan-1-amina (**56**, LDT167)



Líquido marrom

Rendimento (90%)

R_f = 0,4 (DCM)

Fórmula Molecular = $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

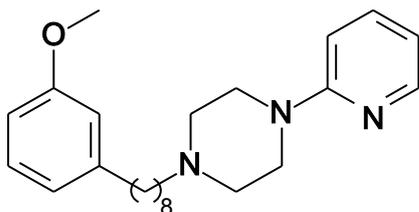
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2918 (vas CH_2); 1604-1584-1493 ($\nu \text{ C}=\text{C}$); 1250 (vas ArC-O-CH_3), 1151 (vas C-N); 1049 ($\nu \text{ C-O}$); 771 e 692 ($\nu \text{Ar-1,3-Di}$); 752 ($\nu \text{Ar-Mono}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (sl, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,57-1,60 (m, 4H, CH_2 , C2 e CH_2 , C7); 2,55-2,65 (m, 4H, CH_2 , C8 e CH_2 , C1), 3,47 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{Ar}'$); 3,80 (s, 3H, ArOCH_3); 3,85 (s, 3H, $\text{Ar}'\text{OCH}_3$); 6,72-6,86 (m, 3H, $\text{Ar-H4}'$, $\text{H5}'$ e $\text{H6}'$); 6,89-6,95 (m, 2H, $\text{Ar}'\text{-H3}''$ e $\text{H5}''$), 7,15-7,28 (m, 3H, $\text{Ar-H2}'$, $\text{Ar}'\text{-H6}''$ e $\text{Ar}'\text{-H4}''$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 27,4 (CH_2 , C3); 29,3 (CH_2 , C2); 29,4-29,5-29,6 (CH_2 , C4-C6); 31,5 (CH_2 , C7); 36,2 (CH_2 , C8); 48,7 (CH_2 , C1); 48,8 ($\text{NCH}_2\text{Ar}'$); 55,2 (ArOCH_3); 55,4 ($\text{Ar}'\text{OCH}_3$); 110,4 ($\text{Ar}'\text{-3}''\text{-CH}$); 111,2 ($\text{Ar-6}'\text{-CH}$); 114,3 ($\text{Ar-2}'\text{-CH}$); 120,6 ($\text{Ar}'\text{-5}''\text{-CH}$); 121,0 ($\text{Ar-4}'\text{-CH}$); 126,6 ($\text{Ar-1}''\text{-CC}$); 128,9 ($\text{Ar}'\text{-6}''\text{-CH}$).

$\underline{\text{CH}}$); 129,3 (Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$); 130,4 (Ar'-4''- $\underline{\text{CH}}$); 144,7 (Ar-3'- $\underline{\text{CC}}$); 157,8 (Ar'-2''- $\underline{\text{CO}}$); 159,7 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)-4-(piridin-2-il)piperazina (**57**, LDT168)



Líquido marrom

Rendimento (73%)

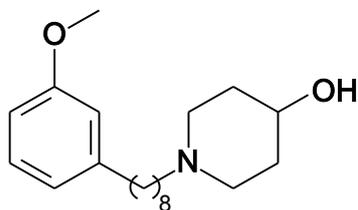
R_f = 0,4 (DCM)

Fórmula Molecular = C₂₄H₃₅N₃O

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2918 (ν CH₂); 1610-1581-1486 (ν C=C), 1281 (ν ArC-O-CH₃), 1036 (ν C-O); 775 e 675 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32-1,33 (m, 8H, $\underline{\text{CH}}_2$, C3-C6); 1,54-1,63 (m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2$, C2 e C7); 2,37-2,42 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$, C1); 2,55-2,60 (m, 6H, $\underline{\text{CH}}_2$, C8 e NCH₂CH₂N); 3,57 (t, 6 Hz, 4H, NCH₂ $\underline{\text{CH}}_2$ N); 3,80 (s, 3H, ArOCH₃); 6,60-6,65 (m, 2H, Ar'-H4'' e H6''); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2'); 7,44-7,50 (m, 1H, Ar'-H5''); 8,18-8,20 (m, 1H, Ar'-H3'').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 26,9 ($\underline{\text{CH}}_2$, C2); 27,7 ($\underline{\text{CH}}_2$, C3); 29,4-29,6-29,7 ($\underline{\text{CH}}_2$, C4, C5 e C6); 31,5 ($\underline{\text{CH}}_2$, C7); 36,2 ($\underline{\text{CH}}_2$, C8); 45,3 (N $\underline{\text{CH}}_2$ CH₂N); 53,2 (NCH₂ $\underline{\text{CH}}_2$ N); 55,3 (ArO $\underline{\text{CH}}_3$); 59,0 ($\underline{\text{CH}}_2$, C1); 107,2 (Ar-4''- $\underline{\text{CH}}$); 111,0 (Ar-6'- $\underline{\text{CH}}$); 113,5 (Ar'-6''- $\underline{\text{CH}}$); 114,4 (Ar-2'- $\underline{\text{CH}}$); 121,0 (Ar-4'- $\underline{\text{CH}}$); 129,3 (Ar-5'- $\underline{\text{CH}}$); 137,3 (Ar'-5''- $\underline{\text{CH}}$); 144,7 (Ar-3'- $\underline{\text{CC}}$); 148,1 (Ar'-1''- $\underline{\text{CN}}$); 159,7 (Ar-3''- $\underline{\text{CO}}$); 159,8 (Ar-1'- $\underline{\text{CO}}$).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)piperidin-4-ol (**58**, LDT241)

Sólido bege

Rendimento (90%)

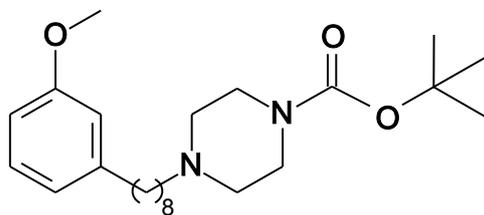
p.f. = 36-37 °C

R_f = 0,30 (CHCl₃:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C₂₀H₃₃NO₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3369 (ν OH); 2928 (ν as CH₂); 1601-1458 (ν C=C), 1260 (ν as ArC-O-CH₃), 1151 (ν as C-N), 1041 (ν s C-O); 782 e 696 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,18-1,33- (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,48-1,56 (m, 4H, CH₂, C2 e C7); 1,88-1,93 (m, 2H, NCH₂CH₂CHOH); 2,07-2,18 (m, 2H, NCH₂CH₂CHOH); 2,31 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂, C1); 2,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂, C8), 2,77-2,81 (m, 4H, NCH₂CH₂CHOH); 3,60-3,75 (m, 1H, NCH₂CH₂CHOH); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,21-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 26,9 (CH₂, C3); 27,6 (CH₂, C2); 29,2-29,4 (CH₂, C4-6); 31,4 (CH₂, C7); 34,2 (NCH₂CH₂CHOH); 36,0 (CH₂, C8); 51,1 (NCH₂CH₂CHOH); 55,1 (ArOCH₃); 58,7 (CH₂, C1); 67,7 (NCH₂CH₂CHOH); 110,7 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,1 (Ar-5'-CH); 144,5 (Ar-3'-CC); 159,5 (Ar-1'-CO).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)-4-carbo-1,1-dimetiletóxi-piperazina (**59**, LDT242)

Líquido marrom

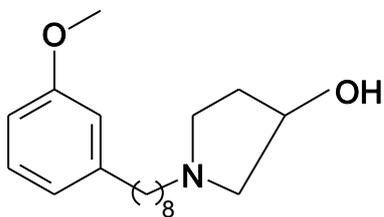
Rendimento (89%)

R_f = 0,30 (DCM)Fórmula Molecular = C₂₄H₄₀N₂O₃

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2927 (vas CH₂); 1695 (v C=O); 1610-1583-1487 (vC=C); 1258 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N), 1047 (vs C-O); 774 e 598 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,45 (s, 9H, NCOOC(CH₃)₃); 149-161 (m, 4H, CH₂, C2 e C7); 2,33-2,38 (m, 2H, CH₂, C1); 2,42 (m, 4H, NCH₂CH₂N); 2,56 (t, $J = 6$, 2H, CH₂, C8); 3,47 (t, $J = 6$, 4H, NCH₂CH₂N); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,26 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 26,4 (CH₂, C3); 27,4 (CH₂, C2); 28,4 (NCOOC(CH₃)₃); 29,2-29,4 (CH₂, C4-6); 31,4 (CH₂, C7); 35,9 (CH₂, C8); 52,9 (NCH₂CH₂N); 55,1 (ArOCH₃); 58,7 (CH₂, C1); 79,7 (NCOOC(CH₃)₃); 110,7 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,1 (Ar-5'-CH); 144,5 (Ar-3'-CC); 154,6 (NCOOC(CH₃)₃); 159,5 (Ar-1'-CO).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)pirrolidin-3-ol (**60**, LDT254)

Sólido marrom

Rendimento (92%)

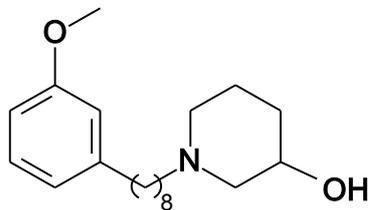
p.f. = 37-38 °C

Rf = 0,4 (CHCl₃:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C₁₉H₃₁NO₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3328 (ν OH); 2923 (ν CH₂); 1609-1578-1438 (ν C=C), 1256 (ν ArC-O-CH₃), 1149 (ν Ar-C-N), 1046 (ν Ar-C-O); 778 e 694 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,56 (m, 2H, CH₂, C7); 1,79 (m, 2H, CH₂, C2); 2,10-2,18 [m, 2H, NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 2,24-2,31 (m, 2H, CH₂, C1); 2,54 (t, J = 6, 2H, CH₂, C8); 3,04-3,11 [m, 2H, NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 3,42-3,52 [m, 2H, NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 3,77 (s, 3H, ArOCH₃); 4,59-4,65 [m, 1H, NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 6,70-6,75 (m, 3H, Ar-H₄', H₅' e H₆'); 7,20 (m, 1H, Ar-H₂').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂, C3); 26,7 (CH₂, C2); 28,9-29,2 (CH₂, C4-C6); 31,3 (CH₂, C7); 33,6 [NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 35,9 (CH₂, C8); 55,1 (ArOCH₃); 52,8 [NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 56,6 (CH₂, C1); 61,5 [NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 69,3 [NCH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 110,8 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,2 (Ar-5'-CH); 144,4 (Ar-3'-CC); 159,5 (Ar-1'-CO).

1-(8-(3-metóxiifenil)octil)piperidin-3-ol (**61**, LDT255)

Líquido marrom

Rendimento (93%)

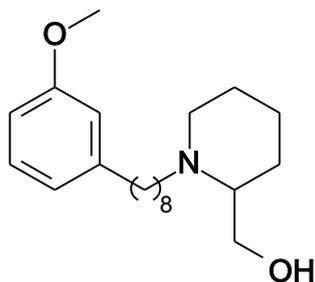
R_f = 0,3 (CHCl₃:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C₂₀H₃₃NO₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3368 (v OH); 2921 (vas CH₂); 1609-1578-1441 (vC=C), 1259 (vas ArC-O-CH₃), 1149 (vas C-N), 1038 (vs C-O); 782 e 695 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29-1,30 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,53-1,59 (m, 4H, CH₂, C2 e C7); 1,60-1,70 [m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 1,85-1,87 [m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 2,42-2,45 (m, 2H, CH₂, C1); 2,48-2,51 [m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 2,57 (t, *J* = 6, 2H, CH₂, C8); 2,65 [sl, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 3,51-3,65 [m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 3,91-3,98 [m, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21,5 [NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 26,3 (CH₂, C3); 27,5 (CH₂, C2); 29,4-29,5 (CH₂, C4-C6); 31,5 (CH₂, C7); 31,7 [NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 36,1 (CH₂, C8); 53,6 [NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 55,3 (ArOCH₃); 58,6 (CH₂, C1); 60,1 [NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 65,8[NCH₂CH₂CH₂CH(OH)CH₂]; 111,0 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,7 (Ar-1'-CO).

(1-(8-(3-metóxifenil)octil)piperidin-2-il)methanol (**62**, LDT256)



Líquido amarelo

Rendimento (77%)

R_f = 0,30 (CHCl₃:EtOH 5%)

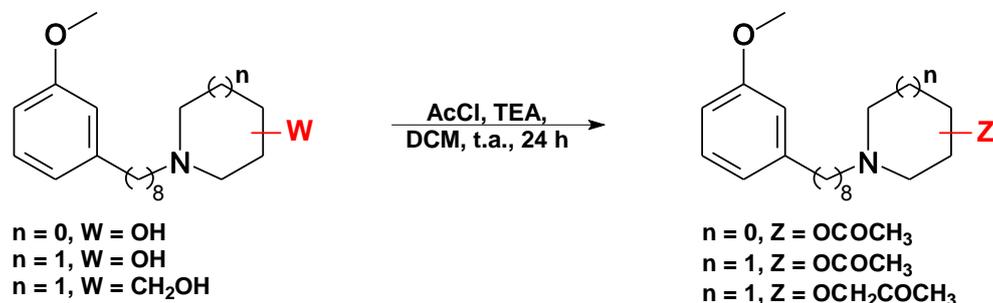
Fórmula Molecular = C₂₁H₃₅NO₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3351 (v OH); 2930 (vas CH₂); 1601-1458 (vC=C), 1260 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N), 1045 (vs C-O); 783 e 697 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44-1,47 (m, 10H, CH₂, C3-C6 e NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 1,50-1,57 (m, 4H, CH₂, C2 e NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 1,59-1,72 (m, 6H, C7 e NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 2,35-2,44 (m, 2H, CH₂, C1); 2,57 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂, C8); 2,69-2,79 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 2,96-3,01 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 3,47 (dd, *J* = 9 Hz, 1H, CH₂OH); 3,75 (dd, *J* = 6 Hz, 1H, CH₂OH); 3,80 (s, 3H, ArOCH₃); 6,71-6,79 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

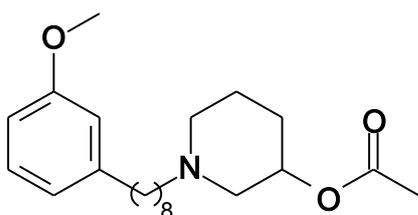
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 23,5 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 24,3 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 26,6 (CH₂, C3); 27,4 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 27,6 (CH₂, C2); 29,4-29,6 (CH₂, C4-C6); 31,5 (CH₂, C7); 36,1 (CH₂, C8); 50,9 (CH₂, C1); 53,3 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 55,3 (ArOCH₃); 60,9 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 62,3 (CH₂OH); 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,8 (Ar-1'-CO).

5.2.6 Síntese dos derivados acetilados LDT149, LDT151, LDT153 e LDT257



A um balão (25 mL) contendo 0,20 g do derivado hidroxilado correspondente (LDT255, LDT241, LDT254 e LDT256), trietilamina (2 eq) e diclorometano (5 mL), foi adicionado sob banho de gelo em sistema fechado cloreto de acetila (1,2 eq). O sistema reacional foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio 5% (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 15 mL), as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e rotoevaporada à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com diferentes misturas de clorofórmio e etanol, fornecendo os derivados alvo LDT149, LDT151, LDT153 e LDT257 respectivamente.

Acetato de 1-(8-(3-metóxi-fenil)octil)piperidin-3-ila (**64**, LDT149)



Líquido marrom

Rendimento (85%)

R_f = 0,4 (CHCl₃:EtOH 5 %)

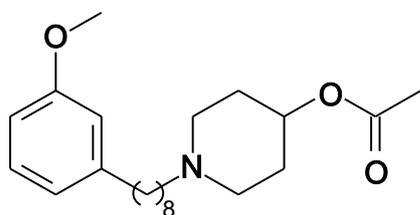
Fórmula Molecular = C₂₂H₃₅NO₃

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2930 (vas CH_2); 1740 ($\nu \text{ C=O}$); 1601-1457 ($\nu \text{ C=C}$); 1237 (vas ArC-O-CH_3), 1152 (vas C-N); 1043 ($\nu \text{ C-O}$); 783 e 697 ($\nu \text{ Ar-1,3-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,28-1,31 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,44-1,61 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,59-1,61 (m, 2H, CH_2 , C7); 1,77-1,79 [m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 1,83-1,86 [m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 2,05 (s, 3H, OCOCH_3); 2,22-2,29 [m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 2,32-2,36 (m, 2H, CH_2 , C1); 2,57 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8), 2,73-2,75 [m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 3,79 (s, 3H, ArOCH_3), 4,85-4,90 [m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H^4 , H^5 e H^6); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H^2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (OCOCH_3); 26,7 (CH_2 , C3); 27,7 (CH_2 , C2); 29,4-29,5-29,6 (CH_2 , C4-C6), 31,5 (CH_2 , C7); 36,2 (CH_2 , C8); 53,6 55,3 (ArOCH_3); 57,0 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; (CH_2 , C1); 58,9 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 69,7 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 110,9 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 159,7 (Ar-1'-CO); 170,7 (OCOCH_3).

Acetato de 1-(8-(3-metóxi-fenil)octil)piperidin-4-ila (**65**, LDT151)



Líquido marrom

Rendimento (85%)

$R_f = 0,4$ (CHCl_3 :EtOH 5%)

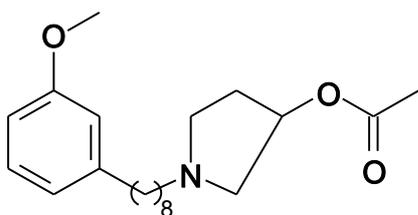
Fórmula Molecular = $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_3$

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2927 (vas CH_2); 1747 ($\nu \text{ C=O}$); 1601-1458 ($\nu \text{ C=C}$); 1250 (vas ArC-O-CH_3), 1152 (vas C-N); 1039 ($\nu \text{ C-O}$); 779 e 69 ($\nu \text{ Ar-1,3-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20-1,35 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,54-1,56 (m, 2H, CH_2 , C7); 1,80 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,98-2,07 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 2,05 (s, 3H, OCOCH_3); 2,38 (m, 2H, CH_2 , C1); 2,53 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8); 2,80-2,86 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 2,90-3,15 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 3,76 (s, 3H, ArOCH_3); 4,92-5,05 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 6,69-6,74 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,19 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,1 (OCOCH_3); 26,8 (CH_2 , C3); 27,5 (CH_2 , C2); 28,9-29,0 (CH_2 , C4-C6); 29,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 31,2 (CH_2 , C7); 35,9 (CH_2 , C8); 48,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 55,1 (ArOCH_3); 57,5 (CH_2 , C1); 85,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$); 110,8 (Ar-6'- CH); 114,1 (Ar-2'- CH); 120,8 (Ar-4'- CH); 129,1 (Ar-5'- CH); 144,4 (Ar-3'- CC); 159,5 (Ar-1'- CO); 169,9 (OCOCH_3).

Acetato 1-(8-(3-metóxi-fenil)octil)pirrolidin-3-ila (**66**, LDT153)



Líquido marrom

Rendimento (94%)

$R_f = 0,37$ (CHCl_3 :EtOH 5%)

Fórmula Molecular = $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$

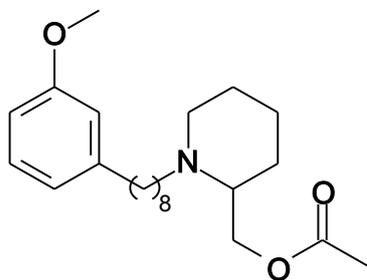
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2929 (vas CH_2); 1741 (ν $\text{C}=\text{O}$); 1602-1458 (ν $\text{C}=\text{C}$); 1258 (vas ArC-O- CH_3), 1152 (vas C-N); 1043 (ν C-O); 782 e 697 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,22-1,35 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,48-1,62 (m, 4H, CH_2 , C2 e C7); 2,04 (s, 3H, OCOCH_3); 2,22-2,29 [m 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 2,36-2,46 (m, 2H, CH_2 , C1); 2,55 (t, $J = 6$, 2H,

CH_2 , C8); 2,68-2,75 [m 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 2,80-2,87 [m 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 3,79 (s, 3H, ArOCH_3); 5,15-5,19 [m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 670-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'), 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,4 (OCOCH_3), 27,7 (CH_2 , C3); 28,6 (CH_2 , C2); 29,4-29,5-29,6 (CH_2 , C4-C6); 31,5 (CH_2 , C7); 31,9 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 36,2 (CH_2 , C8); 53,0 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 55,3 (ArOCH_3); 56,6 (CH_2 , C1); 60,2 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 74,2 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_2$]; 111,0 (Ar-6'- CH); 114,4 (Ar-2'- CH); 121,0 (Ar-4'- CH); 129,3 (Ar-5'- CH); 144,7 (Ar-3'- CC); 159,8 (Ar-1'- CO); 171,1 (OCOCH_3).

Acetato de (1-(8-(3-metóxiifenil)octil)piperidin-2-il)metila (**67**, LDT257)



Líquido amarelo

Rendimento (71%)

$R_f = 0,5$ (CHCl_3 :EtOH 5%)

Fórmula Molecular = $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3$

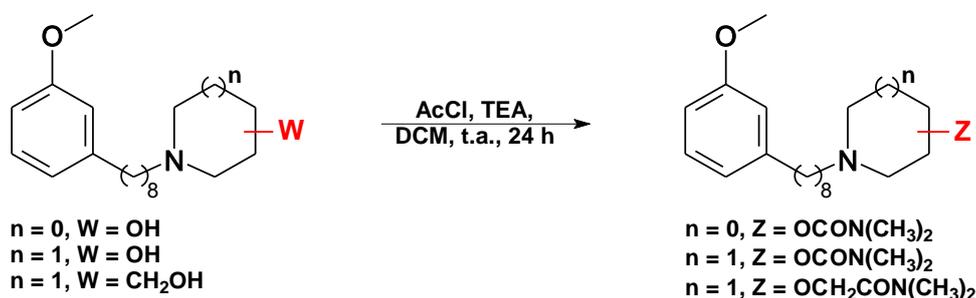
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2929 (vas CH_2); 1701 ($\nu \text{ C=O}$); 1601-1489-1457 ($\nu \text{ C=C}$); 1261 (vas ArC-O- CH_3), 1189 (vas C-N); 1043 (vs C-O); 769 e 697 ($\nu \text{ Ar-1,3-Di}$)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,23-1,34 (m, 10H, CH_2 , C3-C6 e $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,47-1,49 (m, 4H, CH_2 , C2); 1,59-1,60 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1,69-1,71 (m, 2H, CH_2 , C7); 2,26 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 2,26-2,31 (m, 2H, CH_2 , C1); 2,57 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8); 2,65-2,71 (m, 2H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 2,87-2,90 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 3,79 (s, 3H, ArOCH_3); 4,09-4,13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 4,19-4,22 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 670-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 21,1 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 23,4 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 25,5 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 27,8 (CH_2 , C3); 29,0 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 29,4-29,6-29,7 (CH_2 , C2, C4-C6); 31,5 (CH_2 , C7); 36,2 (CH_2 , C8); 52,2 (CH_2 , C1); 54,5 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 55,3 (ArOCH_3); 59,1 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$]; 65,5 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 111,0 (Ar-6'- CH); 114,4 (Ar-2'- CH); 121,0 (Ar-4'- CH); 129,3 (Ar-5'- CH); 144,7 (Ar-3'- CC); 159,8 (Ar-1'- CO); 171,4 ($\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$).

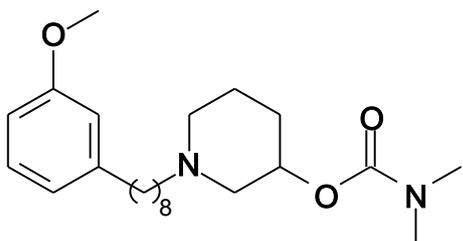
5.2.7 Síntese dos derivados acetilados LDT150, LDT152, LDT154 e LDT258



A um balão (25 mL) contendo 0,20 g do derivado hidroxilado correspondente (LDT255, LDT241, LDT254 e LDT256), trietilamina (3 eq), e diclorometano (5 mL), foi adicionado sob banho de gelo em sistema fechado cloreto de ditmetilcarbamoil (1,2 eq). O sistema reacional foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, a mistura foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio 5% (5 mL) e extraída com diclorometano (2 x 15 mL), as fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e evaporada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado

em coluna cromatográfica contendo sílica gel, eluída com clorofórmio e etanol, fornecendo os derivados alvo LDT150, LDT152, LDT154 e LDT258 respectivamente.

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-3-ila (**68**, LDT150)



Líquido amarelo

R_f = 0,4 (CHCl₃:EtOH 5%)

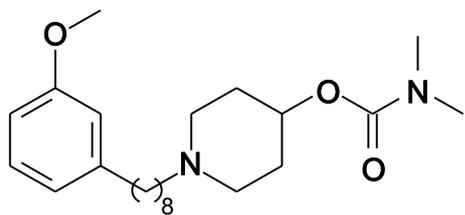
Rendimento (75%)

Fórmula Molecular = C₂₃H₃₈N₂O₃

IV IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2916 (vas CH₂); 1637 (v C=O); 1601-1584 (v C=C); 1250 (vas ArC-O-CH₃), 1049 (vs C-O); 752 e 692 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,34 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,44-1,66 (m, 2H, CH₂, C7) 1,82-1,92 (m, CH₂, C2), 2,22-2,27 (m, 4H, NCH₂CH₂CHOCH₂CH₂); 2,40-2,48 (m, 2H, CH₂, C1); 2,57 (t, J = 6, 2H, CH₂, C8); 2,63-2,67 (m, 4H, NCH₂CH₂CHO CH₂CH₂); 2,91 (s, 6H, OCONCH₃); 3,80 (s, 3H, ArOCH₃); 4,66-4,82 (m, 1H, NCH₂CH₂CHO); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,6 (CH₂, C3); 29,4-29,6 (CH₂, C2-C4-C6); 31,5 (CH₂, C7); 36,2 (CH₂, C8); 36,6 (NCH₂CH₂CHO); 39,0 (OCON(CH₃)₂); 55,3 (ArOCH₃); 57,0 (NCH₂CH₂CHO); 58,7 (CH₂, C1); 111,7 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 156,2 (OCON(CH₃)₂); 159,7 (Ar-1'-CO).

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-3-ila (**69**, LDT152)

Líquido marrom

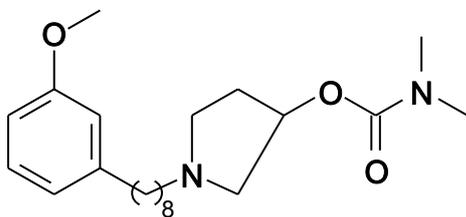
Rendimento (91%)

Rf = 0,35 (CHCl₃:EtOH 15%)Fórmula Molecular = C₂₃H₃₈N₂O₃

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2925 (vas CH₂); 1617-1446 (νC=C), 1641 (ν C=O); 1262 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N), 1040 (vs C-O); 759 e 695 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,25-1,34 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,47-1,63 (m, 2H, CH₂, C7); 1,75-1,88 (m, 2H, CH₂, C2); 193-198 (m, 2H, NCH₂CH₂CHO); 2,09-2,21 (m, 2H, NCH₂CH₂CHO); 2,39-2,42 (m, 2H, CH₂, C1); 2,57 (t, J = 6, 2H, CH₂, C8); 2,80 (s, 6H, OCONCH₃); 2,90-2,93 (m, 4H, NCH₂CH₂CHO); 3,80 (s, 3H, ArOCH₃); 4,17-4,22 (m, 1H, NCH₂CH₂CHO); 6,71-6,78 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,23 (m, 1H, Ar-H2').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 26,8 (CH₂, C3); 28,9 (CH₂, C2); 29,0-29,2 (CH₂, C4-C6); 30,9 (NCH₂CH₂CHO); 31,2 (CH₂, C7); 35,9 (CH₂, C8); 38,6 (OCON(CH₃)₂); 47,5 (NCH₂CH₂CHO); 55,1 (ArOCH₃); 57,5 (CH₂, C1); 60,4 (NCH₂CH₂CHO); 110,8 (Ar-6'-CH); 114,1 (Ar-2'-CH); 120,8 (Ar-4'-CH); 129,2 (Ar-5'-CH); 144,4 (Ar-3'-CC); 159,5 (Ar-1'-CO); 184,8 (OCON(CH₃)₂).

Dimetilcarbamato de 1-(8-(3-metóxfenil)octil)pirrolidin-3-ol (**70**, LDT154)

Líquido amarelo

Rendimento (86%)

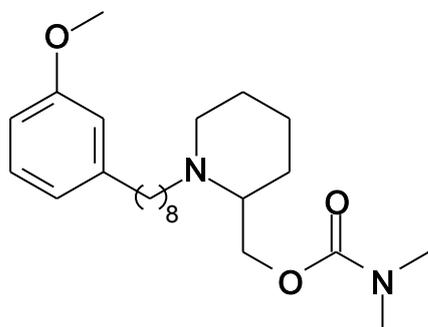
p.f. 37-38 °C

R_f = 0,40 (CHCl₃:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C₂₂H₃₆N₂O₃

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2926 (vas CH₂); 1610-1582-1488 (ν C=C); 1631 (ν C=O); 1256 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N); 1047 (vs C-O); 773 e 693 (ν Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (m, 8H, CH₂, C3-C6), 1,52-1,59 (m, 4H, CH₂, C2 e C7); 1,91-1,95 [m, 2H, NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂); 2,22-2,29 (m, 2H, CH₂, C1); 2,50-2,58 (m, 2H, CH₂, C8); 2,76 (d, J = 6, 2H, NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂); 2,77-2,87 [m 2H, NCH₂CH₂CH(OCO(CH₃)₂CH₂); 2,89 [s, 6H, (OCON(CH₃)₂); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 5,11-5,14 [m, 1H, NCH₂CH₂CH(OCO(CH₃)₂CH₂); 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H_{4'}, H_{5'} e H_{6'}), 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H_{2'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 27,7 (CH₂, C3); 28,5 (CH₂, C2); 29,4-29,6 (CH₂, C4-C6); 31,5 (CH₂, C7); 32,1 [NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂); 36,2 [(OCON(CH₃)₂ e CH₂, C8]; 53,3 [NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂CH₂); 55,3 (ArOCH₃); 56,9 (CH₂, C1); 60,5 [NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂); 74,8 [NCH₂CH₂CH(OCON(CH₃)₂CH₂); 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,7 (Ar-3'-CC); 156,5 [OCON(CH₃)₂]; 159,7 (Ar-1'-CO).

Dimetilcarbamato de (1-(8-(3-metóxfenil)octil)piperidin-2-il)metila (**71**, LDT258)

Líquido amarelo

Rendimento (75%)

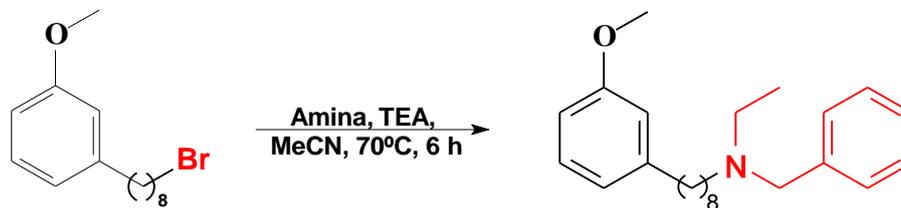
R_f = 0,40 (CHCl₃:EtOH 5%)Fórmula Molecular = C₂₄H₄₀N₂O₃

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2919 (vas CH₂); 1570-1470 (v C=C); 1615 (v C=O); 1240 (vas ArC-O-CH₃), 1035 (vs C-O); 792 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,35 (m, 8H, CH₂, C3-C6), 1,52-1,59 (m, 4H, CH₂, C2 e NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 1,73-1,84 (m, 6H, CH₂, C7 e NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 2,44-2,51 (m, 2H, CH₂, C1); 2,57 (t, *J* = 6, 2H, CH₂, C8); 2,64-2,71 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 2,91 [s, 6H, CH₂OCON(CH₃)₂]; 3,00-3,14 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 4,17-4,20 [m, 1H, CH₂OCON(CH₃)₂]; 4,36-4,38 [m, 1H, CH₂OCON(CH₃)₂]; 6,71-6,77 (m, 3H, Ar-H_{4'}, H_{5'} e H_{6'}); 7,16-7,27 (m, 1H, Ar-H_{2'}).

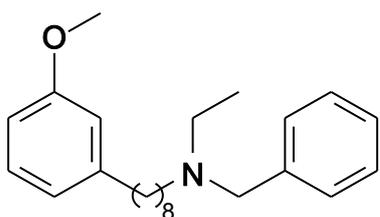
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,9 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 24,5 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 27,5 (CH₂, C3); 28,0 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 29,4-29,5-29,6 (CH₂, C2, C4-C6); 31,4 (CH₂, C7); 36,2 (CH₂, C8); 36,7 [CH₂OCON(CH₃)₂]; 52,2 (CH₂, C1); 54,5 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 55,3 (ArOCH₃); 60,5 [NCH₂CH₂CH₂CH₂CH]; 65,7 [CH₂OCON(CH₃)₂]; 111,0 (Ar-6'-CH); 114,4 (Ar-2'-CH); 121,0 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 144,6 (Ar-3'-CC); 156,41 [CH₂OCON(CH₃)₂]; 159,8 (Ar-1'-CO).

5.2.8 Síntese do derivado LDT160 (63)



A um balão (25 mL) foram adicionados 1,17 mL da *N*-etilbenzilamina (1,1837 mmol), acetonitrila anidra (2 mL), 0,65 mL de trietilamina (1,1837 mmol) e 0,17 g do bromoderivado (0,5918 mmol). A mistura permaneceu sob agitação vigorosa e em refluxo a temperatura de 70 °C por 6 horas. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador à pressão reduzida, e o resíduo obtido purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol.

N-benzil-*N*-etil-8-(3-metóxfenil)octan-1-amina (**63**, LDT160)



Líquido amarelo

Rendimento (84%)

R_f = 0,6 (CHCl₃:EtOH 5%)

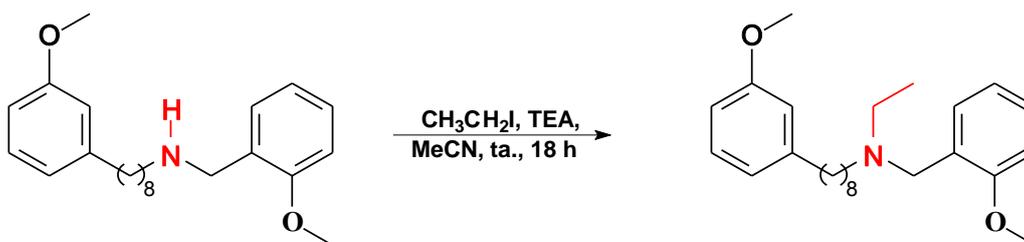
Fórmula Molecular = C₂₄H₃₅NO

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2928 (vas CH₂); 1601-1458 (v C=C); 1260 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N); 1043 (vs C-O); 783 e 699 (v Ar-1,3-Di); 742 (v Ar-mono)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,03 (t, $J = 6$, 3H, NCH_2CH_3); 1,25-1,29 (m, 8H, CH_2 , C3-C6); 1,46 (m, 2H, CH_2 , C2); 1,57-1,60 (m, 2H, CH_2 , C7); 2,41 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C1); 2,50 (q, $J = 6$, 2H, NCH_2CH_3); 2,56 (t, $J = 6$, 2H, CH_2 , C8); 3,56 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{Ar}'$); 3,78 (s, 3H, ArOCH_3); 670-6,77 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 7,16-7,23 (m, 1H, Ar-H2'); 7,27-7,33 (m, 5H, Ar'-H2''-H6'').

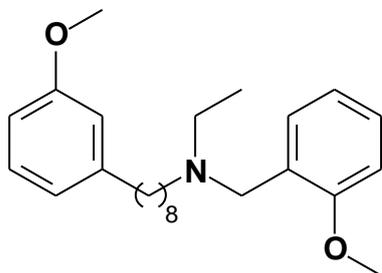
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 11,8 (NCH_2CH_3); 27,0 (CH_2 , C3); 27,6 (CH_2 , C2); 29,4-29,6 (CH_2 , C4-C6); 31,5 (CH_2 , C7); 36,2 (CH_2 , C8); 47,7 (NCH_2CH_3); 53,4 (CH_2 , C1); 55,3 (ArOCH_3); 58,2 ($\text{NCH}_2\text{Ar}'$); 111,0 (Ar-6'- CH); 114,4 (Ar-2'- CH); 121,0 (Ar-4'- CH); 126,9 (Ar'-4''- CH); 128,3 (Ar'-3''- CH e -5''- CH); 129,1 (Ar'-2''- CH e 6''- CH); 129,3 (Ar-5'- CH); 139,9 (Ar'-1''- CC); 144,8 (Ar-3'- CC); 159,8 (Ar-1'- CO).

7.2.9 Síntese do derivado LDT161 (72)



A um balão de 25 mL foram adicionados 0,10 g de LDT167 (0,2953 mmol), acetonitrila (1,0 mL), 0,04 mL de trietilamina (0,2953 mmol) e 0,02 mL do iodeto de etila (0,2658 mmol). A mistura ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 18 horas, ao final desse tempo o solvente foi evaporado à pressão reduzida, purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica, eluída com mistura clorofórmio/etanol, fornecendo o derivado alvo LDT161.

N-etil-*N*-(2-metóxi-benzil)-8-(3-metóxi-fenil)octan-1-amina (**72**, LDT161)



Líquido marrom

Rendimento (84%)

R_f = 0,6 (CHCl₃:EtOH 5%)

Fórmula Molecular = C₂₅H₃₇NO₂

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 2928 (vas CH₂); 1603-1496 (v C=C); 1254 (vas ArC-O-CH₃), 1151 (vas C-N); 1047 (vs C-O); 759 e 697 (v Ar-1,3-Di)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (m, 8H, CH₂, C3-C6); 1,47 (t, *J* = 6, 3H, NCH₂CH₃); 1,56-1,59 (m, 2H, CH₂, C2); 1,82-1,90 (m, 2H, CH₂, C7); 2,55 (t, *J* = 6, 2H, CH₂, C8); 2,93-3,26 (m, 4H, CH₂, C1 e NCH₂CH₃); 3,79 (s, 3H, ArOCH₃); 3,91 (s, 3H, Ar'OCH₃); 4,28 (s, 2H, NCH₂Ar'); 6,69-6,75 (m, 3H, Ar-H4', H5' e H6'); 6,93-7,02 (m, 2H, Ar'-H3'' e H5''), 7,15-7,18 (m, 1H, Ar-H2'), 7,27-7,42 (m, 1H, Ar'-H6''), 7,60-7,61 (m, 1H, Ar'-H4'').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (NCH₂CH₃); 23,4 (CH₂, C3); 26,9 (CH₂, C2); 29,0-29,1-29,3 (CH₂, C4-C6); 31,3 (CH₂, C7); 36,2 (CH₂, C8); 48,1 (NCH₂CH₃); 50,8 (CH₂, C1); 52,3 (NCH₂Ar'); 55,3 (ArOCH₃); 56,1 (Ar'OCH₃); 110,9 (Ar'-3''-CH); 111,2 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-2'-CH); 116,6 (Ar'-1''-CC); 120,9 (Ar'-5''-CH); 121,4 (Ar-4'-CH); 129,3 (Ar-5'-CH); 132,2 (Ar'-6''-CH); 133,3 (Ar'-4''-CH); 158,2 (Ar'-2''-CO); 159,7 (Ar-1'-CO).

Resultados e Discussão

6 RESULTADO E DISCUSSÃO

6.1 METODOLOGIA SINTÉTICA

6.1.1 Obtenção do Derivado 8-(3-metóxfenil)octanol (LDT72, 46)

A mistura de cardanóis foi obtida em 60% de rendimento a partir do LCC técnico (em relação à massa total aplicada), por meio da purificação em coluna cromatográfica flash em gel de sílica eluída com mistura de hexanos. A mistura apresentou R_f 0,7 (DCM), corroborando com o padrão da mistura de cardanóis presente no laboratório, não tendo sido caracterizado por métodos espectrofotométricos.

A síntese do derivado LDT72 foi iniciada a partir da metilação da mistura de cardanóis com iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona, à temperatura ambiente, fornecendo a mistura de cardanóis metilados em rendimento de 78% e R_f 0,7 em c.c.d. (DCM:Hexano). 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 diclorometano/metanol (1:1) sob banho de acetona/gelo seco a -70°C por sessenta minutos. Após esse tempo, um fluxo de nitrogênio foi passado na solução visando eliminar o excesso de ozônio, e a mistura foi submetida a tratamento redutivo com boridreto de sódio sob banho de gelo por aproximadamente duas horas, fornecendo o derivado álcool (LDT72, 46). O derivado 8-(3-metóxfenil)octanol (LDT72, 46) foi caracterizado por sinais característicos em ressonância magnética nuclear, destacando-se a presença do tripleto em 3,64 ppm em RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Anexo 2, Pág. 138), relativo à presença do grupo metileno ligado à hidroxila (C1), confirmado em

63,2 ppm em RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) bem como a presença de um simpleto em 3,81 ppm referente ao grupo metoxila que apresentou sinal em RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Anexo 3, Pág. 139) em 55,3 ppm. Adicionalmente, a absorção intensa em 3368 cm^{-1} no infravermelho, referente ao estiramento do grupo OH cm^{-1} (Anexo 1, pág. 137), corrobora a caracterização do álcool correspondente (Tabela 2).

6.1.2 Obtenção do Intermediário 1-(8-Bromooctil)-3-metóxi-benzeno (LDT72Br, 47)

Dispondo do álcool intermediário LDT72, este foi submetido à reação de interconversão do grupo hidroxila a bromo por meio da reação de halogenação com tetrabrometo de carbono, trifetilfosfina em acetonitrila anidra.

Comparando os espectros de RMN do bromoderivado LDT72Br (**47**) com o produto de partida LDT72 (**46**) pode-se evidenciar o deslocamento do sinal químico correspondente ao grupo metileno funcionalizado para menor frequência como tripleto 3,40 ppm e sinal em 34,1 ppm nos espectros de RMN ^1H (Anexo 5, Pág. 141) e RMN ^{13}C (Anexo 6, Pág. 143) respectivamente, evidenciando a formação do produto. A ausência da absorção intensa em 3368 cm^{-1} no infravermelho, referente ao estiramento do grupo OH cm^{-1} , e presença da absorção em 608 cm^{-1} no infravermelho referente ao bromo, corrobora a caracterização do derivado LDT72Br (**47**) (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização do LDT72 e LDT72Br

Composto	Rend. (%)	R _f (CH ₂ Cl ₂)	RMN ¹ H (δ,ppm) 300 MHz; CDCl ₃ Ar(CH ₂) ₇ CH ₂ OH	RMN ¹³ C (δ,ppm) 75 MHz; CDCl ₃ Ar(CH ₂) ₇ CH ₂ OH	I.V. (cm ⁻¹) ν _{OH}
LDT72 (46)	80	0,4	3,64	63,2	3368,91
LDT72Br (47)	80	0,8	3,40	34,1	608

6.1.3 Obtenção dos Compostos Amino-derivados

Por sua vez, o halointermediário LDTBr (47) foi submetido a reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), utilizando diferentes aminas (2 eq.), na presença de trietilamina em acetonitrila anidra, sob influência de radiação micro-ondas em forno doméstico durante 4 minutos (4 x 1,0'), à 50% de potência (480 W), fornecendo os derivados-alvo em rendimentos que variaram entre 73-97%. As características físico-químicas, R_f e o rendimento percentual desses compostos estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Caracterização dos derivados LDT7, LDT140-LDT148, LDT167-LDT169, LDT241-LDT242 e LDT254-LDT256

Composto	W	Fórmula Molecular	MM (g mol ⁻¹)	R (%)	p.f. °C	R _f
LDT7 (48)	2-Metóxilfenilpiperazina	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₂	410,293	89	---	0,27 ^a
LDT140 (49)	Piperidina	C ₂₀ H ₃₃ NO	303,256	78	---	0,25 ^a
LDT141 (50)	Morfolina	C ₁₉ H ₃₁ NO ₂	305,235	87	---	0,25 ^a
LDT142 (51)	Tiomorfolina	C ₁₉ H ₃₁ NOS	321,213	97	---	0,26 ^a
LDT143 (52)	N-Metilpiperazina	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O	318,267	81	---	0,30 ^b
LDT145 (53)	N-Acetilpiperazina	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₂	346,262	95	37-38	0,26 ^a
LDT147 (54)	N-Fenilpiperazina	C ₂₅ H ₃₆ N ₂ O	380,283	92	34-35	0,33 ^a
LDT148 (55)	Pirrolidina	C ₁₉ H ₃₁ NO	289,240	83	---	0,35 ^b

LDT167 (56)	<i>N</i> -2-Metóxi-benzilamina	C ₂₃ H ₃₃ NO ₂	355,251	90	---	0,40 ^a
LDT168 (57)	Piridin-2-ilpiperazina	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O	381,278	73	---	0,40 ^a
LDT241 (58)	Piperidin-4-ol	C ₂₀ H ₃₃ NO ₂	319,251	90	36-37	0,30 ^b
LDT242 (59)	<i>N</i> -Boc-piperazina	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₃	404,304	89	---	0,30 ^a
LDT254 (60)	Pirrolidin-3-ol	C ₁₉ H ₃₁ NO ₂	305,235	92	37-38	0,40 ^b
LDT255 (61)	Piperidin-3-ol	C ₂₀ H ₃₃ NO ₂	319,251	93	---	0,30 ^b
LDT256 (62)	Piperidin-2-ilmethanol	C ₂₁ H ₃₅ NO ₂	333,267	75	---	0,30 ^b

a – DCM; b – CHCl₃:EtOH 5%

Uma vez que a reação de S_N2 assistida por radiação micro-ondas em forno doméstico não logrou sucesso na obtenção do LDT160 (**63**), este foi sintetizado utilizando as mesmas condições reacionais utilizadas na metodologia em micro-ondas, porém sob aquecimento convencional em banho de óleo à temperatura de refluxo, na presença de *N*-etilbenzilamina, trietilamina, acetonitrila anidra, fornecendo o derivado desejado. A limitação da obtenção do LDT160 (**63**) pela metodologia em micro-ondas pode estar relacionada ao impedimento estérico gerado pelos grupos etila e benzila sobre a amina secundária. As características físico-químicas do LDT160 (**63**) são descritas na Tabela 4.

Adicionalmente, os derivados aminoálcool LDT241 (**58**), LDT254 (**60**), LDT255 (**61**) e LDT256 (**62**) foram submetidos a reações de acetilação e carbomoilação, de acordo com a estratégia sintética, na presença de trietilamina e cloreto de acetila ou cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoíla em diclorometano anidro, sob agitação magnética, à temperatura ambiente por 24 horas, fornecendo os derivados acetilados LDT149 (**64**), LDT151 (**65**), LDT153 (**66**), LDT257 (**67**) e os derivados carbomoilados LDT150 (**68**), LDT152 (**69**), LDT154 (**70**), LDT258 (**71**) em rendimentos entre 71-94% e 55-91%, respectivamente. As caracterizações dos derivados LDT149-154 e LDT257-258 são descritas na Tabela 4.

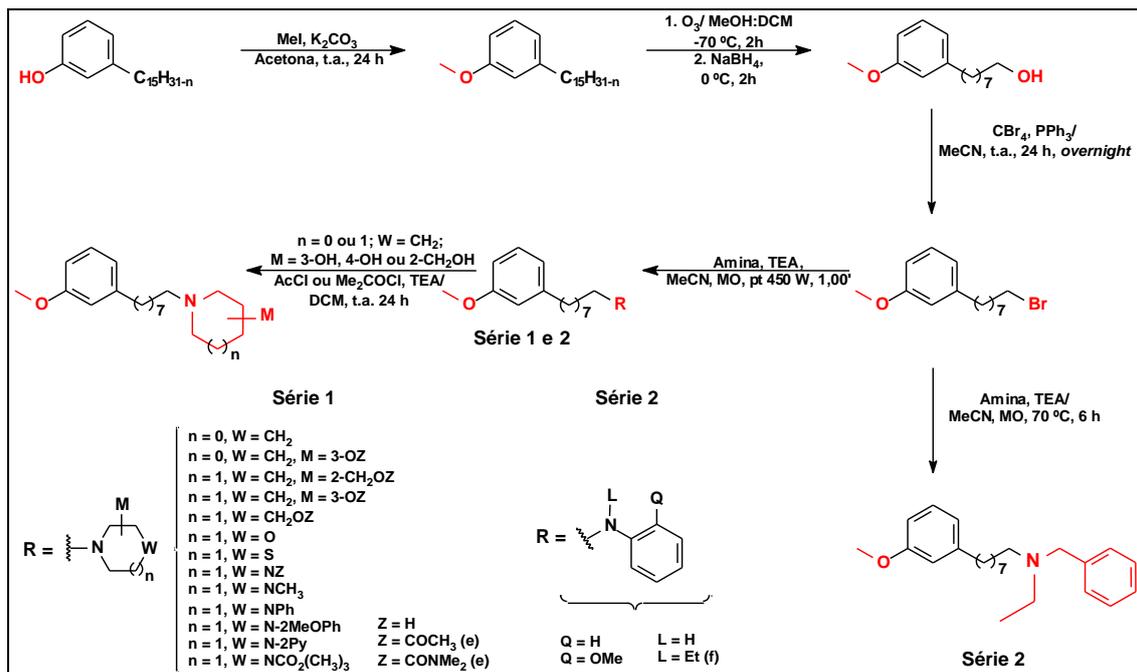
De posse do derivado LDT167 (**56**) obtido pela reação de S_N2 assistida sob radiação micro-ondas, este foi adicionado à presença de trietilamina e

iodeto de etila em acetonitrila anidra, sob agitação magnética à temperatura ambiente, fornecendo o LDT161 (**72**) em rendimento satisfatório de 84%. As características do LDT161 (**72**) são descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Caracterização dos derivados LDT149-154, LDT160, LDT161 e 257-258

Composto	W	Fórmula Molecular	Massa (g mol^{-1})	R (%)	R _f CHCl ₃ :EtOH 5%)
LDT149 (64)	Acetato de piperdin-3-ila	C ₂₂ H ₃₅ NO ₃	361,261	85	0,40
LDT150 (68)	<i>N,N</i> -Dimetilcarbamato de piperdin-3-ila	C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₃	390,288	75	0,40
LDT151 (65)	Acetato de piperdin-4-ila	C ₂₂ H ₃₅ NO ₃	361,262	85	0,40
LDT152 (69)	<i>N,N</i> -Dimetilcarbamato de piperdin-4-ila	C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₃	390,288	91	0,35
LDT153 (66)	Acetato de pirrolidin-3-ila	C ₂₁ H ₃₃ NO ₃	347,246	94	0,37
LDT154 (70)	<i>N,N</i> -Dimetilcarbamato de pirrolidin-3-ila	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₃	376,272	86	0,40
LDT160 (63)	<i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -etilamina	C ₂₄ H ₃₅ NO	353,272	84	0,60
LDT161 (72)	<i>N</i> -Etil- <i>N</i> -2-metóxi-benzilamina	C ₂₅ H ₃₇ NO ₂	383,282	84	0,60
LDT257 (67)	Acetato piperidin-2-ilmetila	C ₂₃ H ₃₇ NO ₃	375,277	71	0,50
LDT258 (71)	<i>N,N</i> -Dimetilcarbamato de piperidin-2-ilmetila	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₃	404,304	55	0,40

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

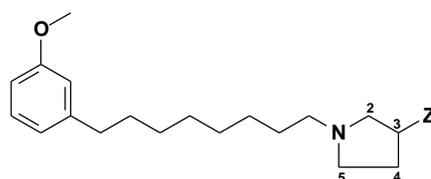


Esquema 2: Condições reacionais e metodologia utilizada na obtenção dos derivados da série

1 e 2

6.1.4 Caracterização espectroscópica dos amino-derivados

6.1.4.1 Derivados pirrolidínicos

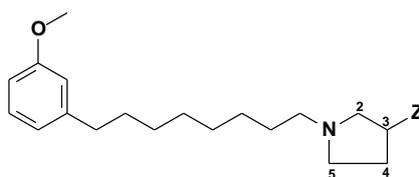


Z = H, LDT148; OCOCH₃, LDT153;
 OCON(CH₃)₂, LDT154; OH, LDT254

O derivado pirrolidínico LDT148 (**55**) apresentou sinal referente ao anel pirrolidina com a presença de equivalência química devido à plano de simetria interno, evidenciando multipletos na faixa de 2,79-3,02 ppm em RMN ¹H (Anexo 29, Pág. 165) e sinal 53,8 ppm em RMN ¹³C (Anexo 30, Pág. 166) para

os metilenos C2 e C5 e multipletos na faixa de 1,85-2,04 ppm em RMN ^1H (Anexo 29, Pág. 165) e sinal 23,3 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 30, Pág. 166) para os metilenos em C3 e C4 (Tabela 5). Os derivados LDT153 (**66**), LDT154 (**70**) e LDT254 (**60**) apresentaram sinais característicos do anel pirrolidínico semelhante ao observado ao LDT148 (**55**), com pouca influência do substituinte oxigenado em C3 sobre a posição C2 e C4 (Tabela 5). A funcionalização da posição 3 do anel pirrolidínico evidenciou a desblindagem do grupo metilideno com deslocamento para baixa frequência, exibindo multipletos na faixa de 4,59-5,19 ppm em RMN ^1H (Anexos 59, 71 e 44, Pág. 195, 208 e 180) e sinal variando de 69,3 a 74,8 ppm em RMN ^{13}C (Anexo, 60, 72 e 46; Pág. 196, 209 e 181) evidenciando a presença do anel pirrolidínico (Tabela 5). A absorção em 3328 cm^{-1} no infravermelho corrobora a presença da hidroxila alcoólica no derivado LDT254 (**60**) (Anexo 43, Pág. 179). Considerando o derivado LDT153 (**66**) a presença de simpleto em 2,04 ppm em RMN ^1H (Anexo 59, Pág. 195) e sinal em 21,4 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 61, Pág. 197) confirmam a presença da metila do grupo acetila, enquanto o sinal em 171,1 ppm em RMN ^{13}C e a absorção em 1741 cm^{-1} no infravermelho referem-se ao grupo carbonila do éster (Anexo 58 e 60, Pág. 194 e 196). A análise dos espectros de RMN ^1H (Anexo 71, Pág. 207) e RMN ^{13}C (Anexo 72, Pág. 208) para o derivado LDT154 (**70**) evidenciou a presença dos respectivos sinais em 2,89 ppm e 36,2 ppm referentes às metilas do grupo carbamoíla, reforçado pelo sinal em 156,5 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 72, Pág. 208) e pela absorção em 1648 cm^{-1} relativo à presença de ligação C=O (Anexo 70, Pág. 207), confirmando a obtenção do derivado LDT154 (**70**) (Tabela 5).

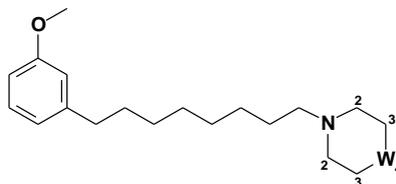
Tabela 5: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (δ , ppm) para os derivados LDT148, LDT153, LDT154 e LDT254.



Z = H, LDT148; OCOCH₃, LDT153;
OCON(CH₃)₂, LDT154; OH, LDT254

RMN ¹ H / RMN ¹³ C (300 MHz / 175 MHz) CDCl ₃	LDT148 (55)	LDT153 (66)	LDT154 (70)	LDT254 (60)
C2	2,79-3,02 / 53,8	2,68-2,75 / 53,2	2,76 / 53,3	3,04-3,11 / 52,8
C3	1,85-2,04 / 23,3	5,15-5,19 / 74,2	5,11-5,14 / 74,8	4,59-4,65 / 69,3
C4	1,85-2,04 / 23,3	2,22-2,29 / 31,9	1,91-1,95 / 32,1	2,10-2,18 / 33,6
C5	2,79-3,02 / 53,8	2,80-2,87 / 60,2	2,77-2,87 / 60,5	3,42-3,52 / 61,5
OCOCH₃	----	2,04 / 21,4	----	----
O₂COCH₃	----	---- / 171,1	----	----
OCN(CH₃)₂	----	----	2,89 / 36,2	----
O₂CN(CH₃)₂	----	----	---- / 156,5	----
Ar(CH₂)₇CH₂N	2,75 / 56,0	2,36-2,46 / 56,6	2,22-2,29 / 56,9	2,24-2,31 / 56,6

6.1.4.2 Derivados bioisósteros cíclicos

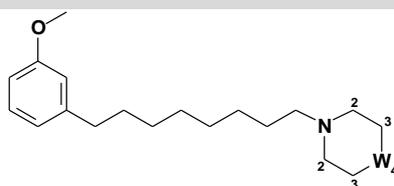


W = CH₂, LDT140; O, LDT141; S, LDT142

Os bioisósteros clássicos do anel piperidina LDT140 (**49**), LDT 141 (**50**) e LDT142 (**51**) foram caracterizados pela presença do sinal referente ao grupo metileno diretamente ligado ao nitrogênio (C2) na faixa de 2,38-3,11 ppm em RMN ¹H (Anexo 11, 14 e 17, Pág. 12, 15 e 18) e 53,7-54,9 ppm em RMN ¹³C (Anexo 12, 15 e 18, Pág. 148, 151 e 154). Os metilenos em C3 do ciclo sob influência dos grupos isósteros na posição 4 foram caracterizados como tripletos ou multipletos sofrendo deslocamentos para campo baixo ou alto dependendo da natureza do átomo. Considerando a posição C3, o LDT141 (**50**) apresentou tripleto em 3,71 ppm em RMN ¹H (Anexo, 14 Pág. 150) e sinal em 53,7 ppm em RMN ¹³C (Anexo 15, Pág. 151), enquanto o derivado LDT142 (**51**) apresentou tripleto em 2,67 ppm em RMN ¹H (Anexo 17, Pág. 153) e sinal em 27,9 ppm em RMN ¹³C (Anexo 18, Pág. 154). Por sua vez, o derivado LDT140 (**49**) apresentou multipletos na faixa de 1,40-1,50 ppm no espectro de

hidrogênio (Anexo 11, Pág. 12) e sinal m 25,7 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 12, Pág. 148), com presença adicional do multipletto em 1,56-1,62 RMN ^1H (Anexo 11, Pág. 147) e o sinal 24,3 RMN ^{13}C (Anexo 12, Pág. 148) referente ao metileno em C4. (Tabela 6).

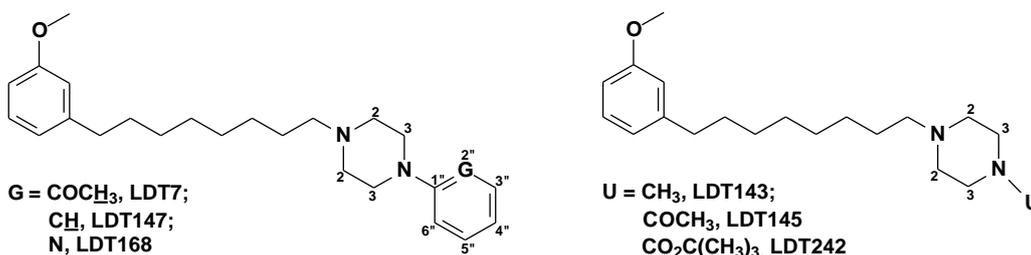
Tabela 6: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT140, LDT141 e LDT142.



W = CH₂, LDT140; O, LDT141; S, LDT142

RMN ^1H / RMN ^{13}C (300 MHz / 175 MHz) CDCl ₃	LDT140 (49)	LDT141 (50)	LDT142 (51)
C2	2,33-2,45 / 54,5	2,56 / 53,7	3,11 / 54,9;
C3	1,40-1,50 / 25,7	3,71 / 66,9	2,67 / 27,9
C4	1,56-1,62 / 24,3	---	----
Ar(CH₂)₇CH₂N	2,28 / 59,5	2,30 / 59,1	2,32 / 59,4

6.1.4.3 Derivados piperazínicos e arilpiperazínicos

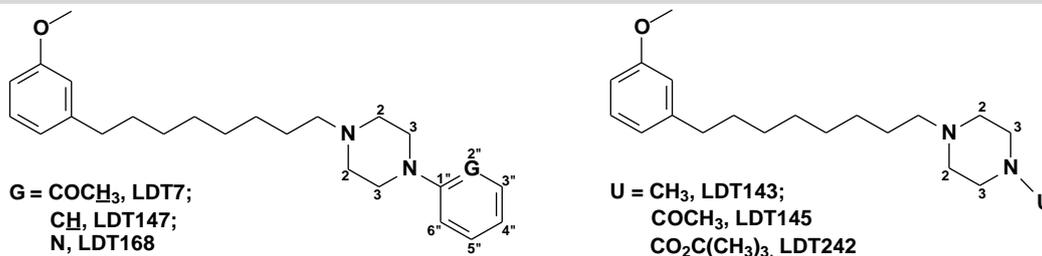


Os derivados piperazínicos e arilpiperazínicos LDT7 (48), LDT143 (52), LDT145 (53), LDT147 (54), LDT168 (55) e LDT242 (59) evidenciaram sinais característicos do anel piperazínico como tripletos e multipletos na faixa de 2,38-2,60 ppm e 2,47-3,57 ppm em RMN ^1H (Anexo 2, 20, 23, 26, 35 e 41, Págs. 138, 156, 159, 162, 171 e 177), assim como sinais em 41,2-52,9 ppm e 46,1-53,4 em RMN ^{13}C (Anexo 3, 21, 24, 27, 36 e 42, Págs. 139, 157, 160, 163,

172 e 178) referentes aos metilenos C2 e C3, respectivamente, tendo sido observada pequena influência do efeito de ressonância do anel aromático ou do grupo carbonila conjugado ao nitrogênio N4 sobre os hidrogênios dos metilenos C3 (Tabela 7). O derivado LDT143 (**52**) ainda foi caracterizado pela presença de simpleto em 2,28 ppm em RMN ^1H (Anexo 20, Pág. 156) e o sinal de 46,2 em RMN ^{13}C (Anexo 21, Pág. 157) referente ao grupo metila ligado a N4. Adicionalmente os derivados arilpiperazínicos LDT7 (**48**), LDT147 (**54**) e o LDT168 (**57**) foram caracterizados pela presença de sinais na região de aromáticos com multipletos de 6,60 ppm a 8,20 ppm em RMN ^1H (Anexo 2, 26 e 35, Pág. 138, 162 e 171) e 113,5 a 152,1 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 3, 27 e 36, Págs. 139, 163 e 172). O derivado LDT147 (**54**) apresentou mesmo deslocamento químico para os hidrogênios nas posições 3''-5'' e 2''-3''. O derivado LDT7 (**48**) apresentou simpleto em 2,87 ppm em RMN ^1H (Anexo 2, Pág. 138) e 54,9 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 3, Pág. 139) referente ao grupo metoxila. Os carbonos do anel aromático sob influência do grupo metoxila apresentaram diferenças em relação ao LDT147 (**54**), onde na posição 2'' houve deslocamento do carbono quaternário para campo baixo e deslocamento para campo alto nas posições 5'' e 3'' em relação ao LDT7 (**48**), o oposto foi observado para os hidrogênios (Tabela 7).

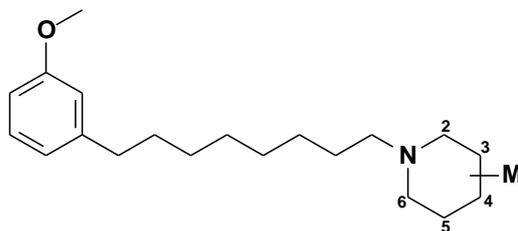
O heteroaromático LDT168 apresentou deslocamento para campo baixo nos carbonos 3'' e 5'' em RMN ^{13}C (Anexo 36, Pág. 172) e para campo alto em RMN ^1H (Anexo 35, Pág. 171), em relação ao LDT147 (**54**) (Tabela 7). No infravermelho a região de aromáticos ficou mais pronunciada. Os derivados LDT145 (**53**) e LDT242 (**59**) foram caracterizados pela presença dos carbonos carbonílicos em 168,9 ppm e 154,6 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 24 e 42, Págs. 161 e 178) corroborando com as absorções da ligação C=O no infravermelho em 1648 cm^{-1} (Anexo 22, Pág. 158) e 1695 cm^{-1} (Anexo 40, Pág. 176) respectivamente. Adicionalmente os simpletos e sinais de deslocamento de carbono-13 referentes às metilas em 2,07 ppm RMN ^1H (Anexo 23, Pág. 159) e 21,2 ppm RMN ^{13}C (Anexo 24, Pág. 160) para o LDT145 e 1,45 ppm em RMN ^1H (Anexo 41, Pág. 177) e 28,4 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 42, Pág. 178) para o LDT242 (**59**) (Tabela 7).

Tabela 7: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (δ , ppm) para os derivados LDT7, LDT143, LDT145, LDT147, LDT242 e LDT168



RMN ^1H / RMN ^{13}C (300 MHz/175 MHz) CDCl_3	LDT7 (46)	LDT143 (52)	LDT145 (53)	LDT147 (54)	LDT242 (59)	LDT168 (57)
C2	2,66 / 50,5	2,52-259 / 53,3	2,38-3,40 / 52,6	2,61 / 48,9	2,42 / 52,9	2,55-2,60 / 45,3
C3	3,11 / 53,4	2,47-2,49 / 55,2	3,45 / 53,2	3,22 / 53,2	3,47 /	3,57 / 53,2
NCH₃	----	2,28 / 46,2	----	----	----	----
CO₂C(CH₃)₂	----	----	----	----	1,45 / 28,4	---
CO₂C(CH₃)₂	----	----	----	----	---- / 79,7;	----
CO₂C(CH₃)₂	----	----	----	----	---- / 154,6;	----
CO₂CH₃	----	----	2,07 / 21,2	----	----	----
CO₂CH₃	----	----	---- / 168,9	----	----	----
Ar''COCH₃	3,87 / 54,9	----	----	----	----	----
Ar(CH₂)₇CH₂N	2,39 / 58,8	2,32 / 58,9	2,32 / 58,5	2,39 / 58,7	2,33-2,38 / 58,7	2,37-2,42 / 59,0
1''	---- / 141,2	----	----	---- / 151,2	----	---- / 148,1
2''	---- / 152,1	----	----	6,68-6,96 / 115,9	----	----
3''	6,94-6,97 / 120,9	----	----	7,17-7,30 / 129,0	----	8,18-8,20 / 159,7
4''	7,26 / 122,7	----	----	6,68-6,96 / 119,5	----	6,60-6,65 / 107,2
5''	6,94-6,97 / 110,9	----	----	7,17-7,30 / 129,0	----	7,44-7,50 / 137,3
6''	6,85-6,87 / 118,1	----	----	6,68-6,96 / 115,9	----	6,60-6,65 / 113,5

6.1.4.4 Derivados piperidínicos substituídos



M = 3-OCOCH₃, LDT149; 4-OCOCH₃, LDT151; CH₂OCOCH₃, LDT257

M = 3-OCON(CH₃)₂, LDT150; 4-OCON(CH₃)₂, LDT152; CH₂OCON(CH₃)₂, LDT258

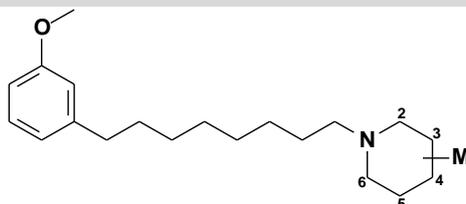
M = 3-OH, LDT241; 4-OH, LDT255; CH₂OH, LDT256

Os derivados piperidínicos LDT149 (**64**), LDT150 (**68**), LDT151 (**65**), LDT152 (**69**), LDT241 (**58**), LDT255 (**61**), LDT256 (**62**), LDT257 (**67**) e LDT258 (**71**) (Anexo 38, 47, 50, 53, 56, 62, 65, 68 e 74 Págs. 174, 183, 186, 189, 192, 198, 201, 204 e 210) RMN ¹H e (Anexo 39, 48, 51, 54, 57, 63, 66, 69 e 75, Págs. 175, 184, 187, 190, 193, 199, 202, 205 e 211) RMN ¹³C foram caracterizados pelos sinais característicos referentes aos metilenos e metilidenos do anel piperidina nas faixas de 2,74-3,52 ppm em RMN ¹H e 48,8-65,8 ppm em RMN ¹³C para os metilenos C2 e C6. Considerando os sinais para os metilenos C3, C5 e C4 estes foram assinalados a 2,48-4,49 ppm em RMN ¹H e 29,2 ppm a 31,7 ppm em RMN ¹³C, com os metilidenos (C3 ou C4) na faixa de 1,68-2,27 ppm em RMN ¹H e 60,1 ppm a 69,7 ppm em RMN ¹³C (Tabela 8 e 9).

Os alcoóis derivados LDT241 (**58**), LDT255 (**61**) e LDT256 (**62**) foram ainda caracterizados pelas bandas de absorção no infravermelho em 3369 cm⁻¹ (Anexo 37, Pág. 173), 3368 cm⁻¹ (Anexo 46, Pág. 182) e 3351 cm⁻¹ (Anexo 50, Pág. 187) evidenciando a presença do grupo hidroxila. Os derivados acetilados LDT149 (**64**), LDT151 (**65**) e LDT257 (**67**) foram ainda caracterizados pela presença de simpletos na faixa de 2,05 a 2,26 ppm em RMN ¹H (Anexo 53, 56 e 62, Págs. 189, 192 e 198) e sinais entre 21,1 e 21,5 ppm em RMN ¹³C (Anexo 54, 57 e 63, Págs. 190, 193 e 199) referentes à metila do grupo acetila e respectivos sinais em 170,7 ppm (Anexo 54, Pág. 190), 169,9 ppm (Anexo 57, Pág. 194) e 171,4 ppm (Anexo 63, Pág. 200) referentes ao grupo carbonila corroborados pela presença de bandas C=O no infravermelho em 1740 cm⁻¹

(Anexo 52, Pág. 188), 1747 cm^{-1} (Anexo 55, Pág. 191) e 1701 cm^{-1} (Anexo 61, Pág. 198) (Tabela 8 e 9).

Tabela 8: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT256, LDT257 e LDT258



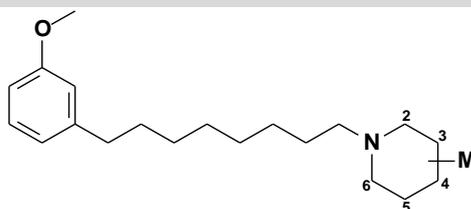
M = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, LDT257; $\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, LDT258; CH_2OH , LDT256

RMN ^1H /RMN ^{13}C (300 MHz/175 MHz) CDCl_3	LDT256 (62)	LDT257 (67)	LDT258 (71)
C2	2,96-3,01 / 60,9	2,87-2,90 / 59,1	3,00-3,14 / 60,5
C3	1,59-1,72 / 24,3	1,59-1,60 / 25,5	1,73-1,84 / 28,0
C4	1,44-1,47 / 23,5	1,23-1,34 / 23,4	1,52-1,59 / 22,9
C5	1,50-1,57 / 27,4	1,59-1,60 / 29,0	1,73-1,84 / 24,5
C6	2,69-2,79 / 53,3	2,65-2,71 / 54,5	2,64-2,71 / 54,5
CH_2OH	3,47 e 3,80 / 62,3	----	----
CH_2O	----	4,09-4,13 e 4,19-4,22 / 65,5	4,17-4,20 e 4,36-4,38 / 65,7
OCOCH_3	----	2,26 / 21,1	----
$\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$	----	---- / 171,4	----
$\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$	----	----	2,91 / 36,7
$\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$	----	----	---- / 156,4
$\text{Ar}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{N}$	2,35-2,44 / 50,9	2,26-2,31 / 52,2	2,44-2,51 / 52,2

Os carbamoilderivados LDT150 (**68**), LDT152 (**69**) e LDT258 (**70**) foram caracterizados pela presença de simpletos na faixa de 2,80 a 3,80 ppm em RMN ^1H (Anexo 65, 68 e 74, Págs. 201, 204 e 210) e sinais que variaram de 21,1 a 21,5 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 66, 69 e 75, Págs. 202, 205 e 211) referentes aos grupos metila da subunidade carbamato. Os carbonos carbonílicos dos carbamatos foram respectivamente identificados a partir dos

sinais a 156,2 ppm, 169,9 ppm e 171,4 ppm em RMN ^{13}C (Anexo 66, 69 e 75, Págs. 202, 205 e 211) e caracterizados pela presença de bandas C=O no infravermelho em 1637 cm^{-1} (Anexo 64, Pág. 200), 1641 cm^{-1} (Anexo 67, Pág. 203) e 1615 cm^{-1} (Anexo 73, Pág. 209) corroborando a formação dos produtos (Tabela 8 e 9).

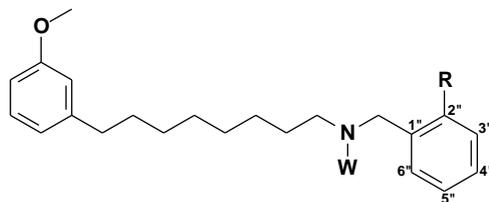
Tabela 9: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT149-LDT152, LDT241, LDT255



M = 3-OCOCH₃, LDT149; 4-OCOCH₃, LDT151
M = 3-OCON(CH₃)₂, LDT150; 4-OCON(CH₃)₂, LDT152
M = 3-OH, LDT241; 4-OH, LDT255

RMN ^1H / RMN ^{13}C (300 MHz / 175 MHz) CDCl ₃	LDT149 (64)	LDT150 (68)	LDT151 (65)	LDT152 (69)	LDT241 (58)	LDT255 (61)
C2	2,73-2,75 / 58,9	2,63-2,67	2,90-3,15 / 48,8	2,90-2,93 / 47,5	2,77-2,81 / 51,1	3,51-3,65 / 65,8
C3	4,85-4,90 / 69,7	4,66-4,82	1,98-2,07 / 29,2	1,93-1,98 / 30,9	1,88-1,93 / 34,2	3,91-3,98 / 60,1
C4	1,83-1,86	2,20-2,27	4,92-5,05 / 85,1	4,17-4,22 / 60,4	3,60-3,75 / 67,7	1,85-1,87 / 31,7
C5	1,77- 1,79, 53,6	2,20-2,27 / 53,6	2,80-2,86 / 48,8	2,09-2,21 / 47,5	2,07-2,18 / 51,1	1,60-1,70 / 21,5
C6	2,22-2,29	2,63-2,67	2,90-3,15 / 29,2	2,90-2,93 / 30,9	2,77-2,81 / 34,2	2,48-2,51 / 53,6
OCOCH₃	2,05 / 21,5	----	2,05 / 21,1	----	----	----
O₂COCH₃	---- / 70,7	----	---- / 69,9	----	----	----
OCON(CH₃)₂	----	3,80 / 39,0	----	2,80 / 38,6	----	----
O₂CON(CH₃)₂	----	156,2	----	184,8	----	----
Ar(CH₂)₇CH₂N	2,32-2,36 / 57,0	2,40-2,48 / 58,7	2,38 / 57,5	2,39-2,42	2,31 / 58,7	2,42-2,45 / 58,6

6.1.4.5 Derivados benzilamínicos

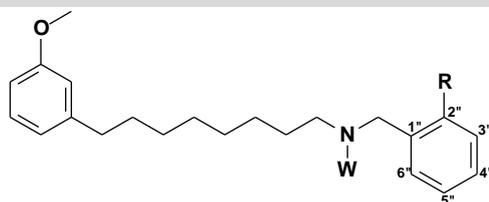


R e W = H e Et, LDT160; OCH₃ e Et, LDT161; OCH₃ e H, LDT167

Os derivados benzilamínicos LDT160 (**63**), LDT161 (**72**) e LDT167 (**56**) foram caracterizados pela presença de simpletos em 3,56 ppm, 4,28 ppm e 3,47 ppm em RMN ¹H (Anexo 77, 80 e 32, Págs. 213, 216 e 168) e sinais de carbono-13 em 58,2 ppm, 52,3 ppm e 48,8 ppm (Anexo 78, 81 e 33, Págs. 214, 217 e 169) referentes ao metileno benzílico. Os multipletos referentes ao anel benzílico entre 6,89 e 7,33 ppm em RMN ¹H (Anexo 77, 80 e 32, Págs. 213, 216 e 168) e sinais na região de aromáticos entre 110,9 e 158,2 ppm em RMN ¹³C (Anexo 78, 81 e 33, Págs. 214, 217 e 169) foram assinalados (Tabela 10).

A presença do grupo metoxila nos derivados LDT161 (**72**) e LDT167 (**56**) foi confirmada pela presença de respectivos simpletos em 3,91 ppm e 3,85 ppm em RMN ¹H (Anexo 80 e 32, Págs. 216 e 168) e sinais em 56,1 ppm e 55,4 ppm em RMN ¹³C (Anexo 81 e 33, Págs. 217 e 169) para os compostos supracitados. A presença dos grupos etila no nitrogênio terciário foi evidenciada por meio da presença de quarteto em 2,50 ppm e do tripleto em 1,03 ppm em RMN ¹H (Anexo 77, Pág. 213) e sinais em 47,7 ppm e 11,8 ppm em RMN ¹³C (Anexo 78, Pág. 214) para o LDT160 (**63**) e os multipletos em 2,93-3,26 ppm e o tripleto em 1,47 ppm em RMN ¹H (Anexo 80, Pág. 216) bem como sinais em 48,1 ppm e 9,17 ppm em RMN ¹³C (Anexo 81, Pág. 217) para o derivado LDT161 (**72**) (Tabela 10).

Tabela 10: Dados de deslocamentos químicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C - (δ , ppm) para os derivados LDT160, LDT161 e LDT167



R e W = H e Et, LDT160; OCH₃ e Et, LDT161; OCH₃ e H, LDT167

RMN ^1H / RMN ^{13}C (300 MHz / 175 MHz) CDCl ₃	LDT160 (63)	LDT161 (72)	LDT167 (56)
NCH ₂ Ar''	3,56 / 58,2	4,28 / 52,3	3,47 / 48,8
NCH ₂ CH ₃	2,50 / 47,7	2,93-3,26 / 48,1	----
NCH ₂ CH ₃	1,03 / 11,8	1,47 / 9,17	----
OCH ₃	----	3,91 / 56,1	3,85 / 55,4
Ar(CH ₂) ₇ CH ₂ N	2,41 / 53,4	2,93-3,26 / 50,8	2,55-2,65 / 48,7
1''	---- / 139,9	---- / 116,6	---- / 126,6
2''	7,27-7,33 / 129,1	---- / 158,2	---- / 157,8
3''	7,27-7,33 / 128,3	6,93-7,02 / 110,9	6,89-6,95 / 110,4
4''	7,27-7,33 / 126,9	7,60-7,61 / 133,3	7,15-7,28 / 130,4
5''	7,27-7,33 / 128,3	6,93-7,02 / 120,9	6,89-6,95 / 120,6
6''	7,27-7,33 / 129,1	7,27-7,42 / 132,2	7,15-7,28 / 128,9

A metodologia sintética forneceu vinte e cinco derivados alvo que estão dispostos na Figura 29.

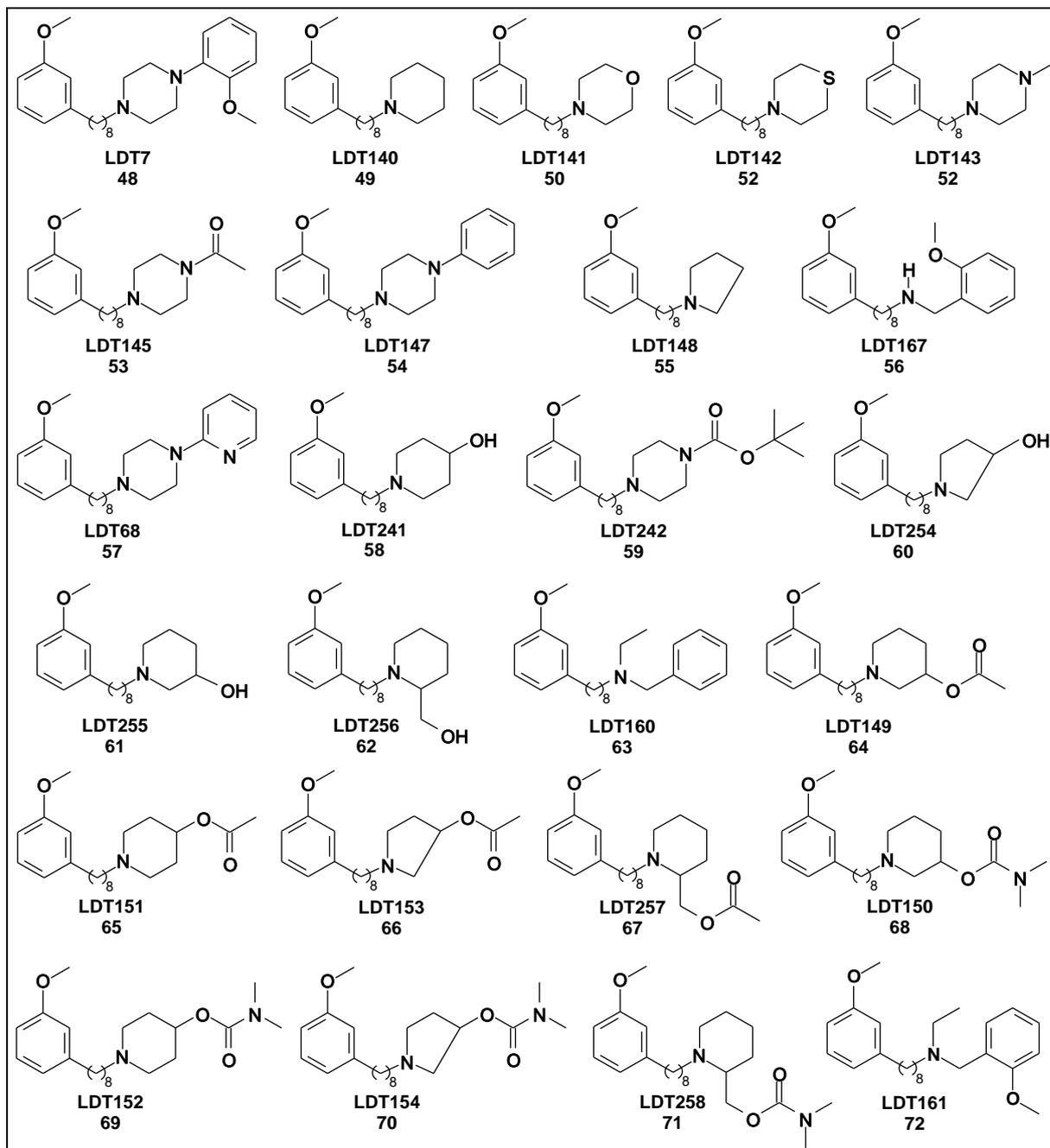


Figura 29: Derivados amínicos sintetizados

6.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

Uma vez sintetizados e caracterizados por métodos espectroscópicos, os derivados foram transformados nos respectivos cloridratos e submetidos a ensaios farmacológicos *in vitro* de inibição da enzima acetilcolinesterase 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 [45].

Os derivados foram avaliados em teste espectrofotométrico à concentração final (nominal) de 100 μM , levando em consideração valor acima do IC_{50} de inibidores clássicos da colinesterase, 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 IC_{50} . Fornecendo os dados presentes na Tabela 11.

Tabela 11: Percentual de inibição enzimática e os valores de IC_{50} para os derivados alvo.

Derivado	% inibitório (100 μM)	IC_{50} (μM)
LDT7 (48)	24,7	---
LDT140 (49)	87,5	26,4
LDT141 (50)	41,8	--
LDT142 (51)	42,1	--
LDT143 (52)	63,3	59,8
LDT145 (53)	49,8	--
LDT147 (54)	28,4	--
LDT148 (55)	81,6	19,6

LDT167 (56)	95,8	17,2
LDT168 (57)	55,5	--
LDT241 (58)	62,5	32,9
LDT242 (59)	39,4	56,8
LDT254 (60)	65,4	44,6
LDT255 (61)	79,6	24,9
LDT256 (62)	77,0	26,1
LDT160 (63)	81,5	16,14
LDT149 (64)	74,1	16,2
LDT151 (65)	68,3	36,7
LDT153 (66)	63,7	44,2
LDT257 (67)	80,5	22,7
LDT150 (68)	83,7	14,3
LDT152 (69)	73,3	27,6
LDT154 (70)	84,2	13,7
LDT258 (71)	84,8	28,0
LDT161 (72)	91,6	6,6

6.2.1 Relação Estrutura Química-Atividade Anticolinesterásica

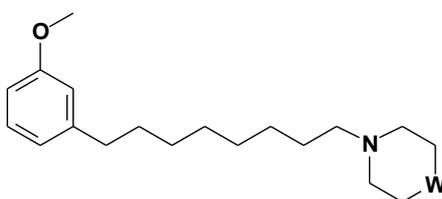
O padrão molecular foi planejado tendo o cardanol como arcabouço estrutural para modificações estruturais. O planejamento compreendeu a hibridação molecular entre a subunidade farmacofórica primária do homodímero Bis(7)-tacrina e a

subunidade auxofórica do donepezil, conectadas por espaçador contendo 8 metilenos (7,6 Å), obtido pela clivagem oxidativa da cadeia insaturada do cardanol. A subunidade auxofórica provinda do donepezil foi mantida em toda série de compostos a partir da metilação da hidroxila fenólica do cardanol, fornecendo o grupo 3-metóxfenila. A subunidade planejada a partir da tacrina 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. 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 na Tabelas 11, foram redistribuídos nas Tabelas 12-16 com a finalidade de permitir melhor convergência na racionalização das relações estrutura química-atividade anticolinesterásica. Neste sentido, os compostos foram agrupados de acordo com suas características estruturais, a partir das quais foi possível inferir considerações detalhadas a seguir.

6.2.1.1 Bioisósteros cíclicos

Considerando os bioisósteros cíclicos descritos na Tabela 14, apenas os derivados LDT140 (**49**) e LDT143 (**52**) apresentaram inibição significativa maior que 50% à concentração inibitória de 100 µM, onde o monocatión LDT140 (**49**) exibiu maior atividade inibitória (IC₅₀) que o dicatión LDT143 (**43**). A presença de bases de Lewis na posição 4, oxigênio no LDT141 (**50**) e enxofre no LDT142 (**51**), levaram à diminuição da atividade inibitória desses compostos, onde o LDT141 (**50**) ainda apresentou pior perfil levantando a hipótese de que o aumento da densidade de carga negativa, ou mesmo a presença de um aceptor de ligação de hidrogênio nesta região não seria favorável ao reconhecimento molecular.

Tabela 12: Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase bioisómeros cíclicos

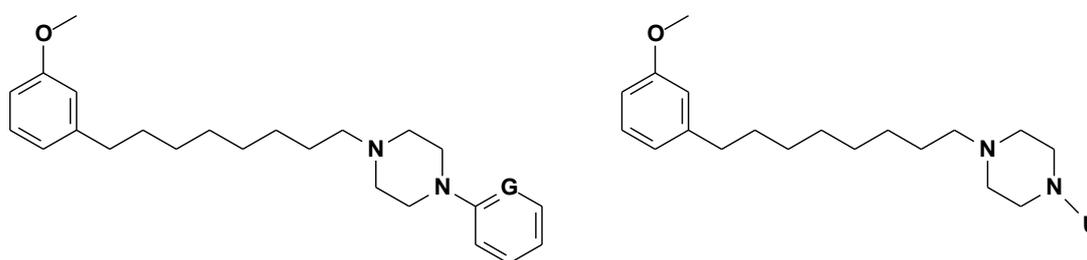


Derivado	W	% inibitório (100 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
LDT140 (49)	CH ₂	87,5	26,4
LDT141 (50)	O	41,8	--
LDT142 (51)	S	42,1	--
LDT143 (52)	NCH ₃	63,3	59,8

6.2.1.2 Derivados piperazínicos

De uma maneira geral, os derivados arilpiperazínicos LDT7 (**46**), LDT147 (**54**) e LDT168 (**57**) (Tabela 12) não apresentaram atividade inibitória significativa a 100 μ M. No planejamento estrutural, acreditava-se que a introdução do atributo aromático poderia levar a um aumento da potência desses compostos devido à presença de um sítio aromático de reconhecimento molecular na enzima, porém comparando-se ao derivado *N*-metilpiperazínico (LDT143, **52**), a introdução do grupo aromático no LDT7 (**46**), LDT147 (**54**) e LDT168 (**57**) levou à perda significativa da atividade inibitória.

Tabela 13: Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados piperazínicos



Derivado	G	U	% inibitório (100 μM)	IC ₅₀ (μM)
LDT7 (46)	COCH ₃	----	24,7	---
LDT143 (52)	----	CH ₃	63,3	59,8
LDT145 (53)	----	COCH ₃	49,8	--
LDT147 (54)	CH	----	28,4	--
LDT168 (57)	N	----	55,5	--
LDT242 (59)	CO ₂ C(CH ₃) ₃	----	39,4	56,8

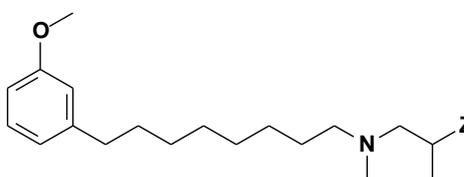
Apesar de seguir o padrão monocatiônico exibido pelo derivado LDT140 (49) (Tabela 12), a presença do grupo aromático pode: (i) estar dificultando o acesso ao sítio de interação do cátion por impedimento estérico devido volume adicional do anel aromático ou (ii) interagindo em outra região da enzima, que não tem interferência quanto ao acesso ao sítio catalítico. O derivado *N*-acetilpiperazínico (LDT145, 45) (Tabela 13) também não apresentou atividade inibitória significativa. Neste caso, a presença do grupo acetila na posição 4 do anel assemelha-se ao padrão de reconhecimento molecular observado para o derivado morfolínico LDT141 (50) (Tabela 14), onde a presença de densidade de carga negativa ou mesmo acceptor de ligação de hidrogênio nesta região pode estar relacionado à diminuição do perfil anticolinesterásico. Nesta série, o carbamoilderivado LDT242 (59) apresentou perfil considerável frente ao derivado LDT145 (45), não seguindo o padrão relacionado à diminuição do perfil devido aos dipolos negativos (Tabela 13). A presença do grupo semelhante ao carbamato mimetiza a estrutura da rivastigmina

podendo aventar a hipótese de um tipo de reconhecimento molecular diferente frente aos outros padrões estruturais, sugerindo reconhecimento tipo rivastigmina-*like*.

6.2.1.3 Derivados Pirrolidínicos

Os derivados pirrolidínicos apresentaram moderada inibição da enzima acetilcolinesterase, com IC_{50} na faixa de 13,69 a 44,62 μM (Tabela 14).

Tabela 14: Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados pirrolidínicos



Derivado	Z	% inibitório (100 μM)	IC_{50} (μM)
LDT148 (55)	H	81,6	19,6
LDT254 (60)	OH	65,4	44,6
LDT153 (66)	OCOCH ₃	63,7	44,2
LDT154 (70)	OCON(CH ₃) ₂	84,2	13,7

O derivado pirrolidínico LDT148 (55) apresentou atividade superior ao derivado piperidínico LDT140 (49) (IC_{50} 26,9 μM , Tabela 12), diferindo estruturalmente pela contração do anel, originando o questionamento sobre (i) a diminuição da contribuição hidrofóbica na atividade, bem como (ii) a fatores conformacionais dos ciclos, o que pode estar relacionado ao melhor acesso ao

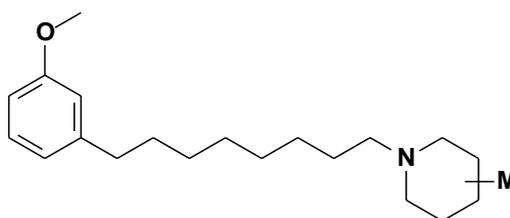
nitrogênio catiônico. A introdução de uma hidroxila na posição 3 do anel pirrolidínico (LDT254, **60**) levou à perda de atividade quando comparado a LDT148 (**55**). Considerando a *O*-acetilação do derivado LDT254 (**60**), que forneceu o composto LDT153 (**66**), não houve melhora significativa no perfil inibitório da enzima, já a presença do grupo carbamato em LDT154 (**70**) revelou uma alteração significativa na atividade, sugerindo que esse derivado poderia estar mimetizando o tipo de reconhecimento molecular da rivastigmina, atuando na tríade catalítica por meio da ação do grupo carbamato, aumentando a atividade inibitória em função da menor velocidade de hidrólise e restauração da serina da enzima.

6.2.1.4 Derivados Piperidínicos

Dentro da série homóloga dos derivados piperidínicos observou-se atividade inibitória da AChE à mesma magnitude da série dos derivados pirrolidínicos com valores de IC_{50} na faixa de 14,30 a 36,70 μ M (Tabela 15). A introdução do grupo hidroxila na posição 4 (LDT241, **58**) levou à perda da atividade quando comparado ao LDT140 (**49**), seguindo o padrão observado para o LDT141 (**50**) (Tabela 12) e LDT145 (**53**) (Tabela 13), onde a presença de grupos hidrofílicos nesta posição está associada à diminuição do perfil anticolinesterásico. Já a introdução da hidroxila na posição 3 (LDT255, **61**) bem como do grupo metileno-hidroxila na posição 2, pela homologia de um grupo metileno ao derivado LDT140 (**49**), levando ao composto LDT256 (**62**), não apresentou mudança significativa quando comparado a LDT140 (**49**). Os derivados acetilados LDT149 (**64**) e LDT151 (**65**) apresentaram menor atividade do que seus bioisómeros não-clássicos com grupo carbamato LDT150 (**68**) e LDT152 (**69**) respectivamente, corroborando com os dados obtidos para os derivados pirrolidínicos LDT153 (**52**) e LDT154 (**70**) (Tabela 14), e reforçando a hipótese de possível atuação inibitória sobre a tríade catalítica da AChE, onde os carbamatos estariam levando à inibição mais efetiva e prolongada da enzima por retardar a hidrólise, de acordo com o perfil desempenhado pela rivastigmina. Os

derivados LDT257 (**67**) e LDT258 (**71**) não apresentaram a mesma linearidade, onde o derivado acetilado (LDT257, **67**) apresentou maior atividade que o carbamoilderivado (LDT258, **71**). Este perfil pode estar relacionado à maior liberdade conformacional destes derivados em relação aos análogos rígidos.

Tabela 15: Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados piperidínicos



Derivado	M	% inibitório (100 μM)	IC ₅₀ (μM)
LDT140 (49)	H	87,5	26,4
LDT241 (58)	3-OH	62,5	32,9
LDT255 (61)	4-OH	79,6	24,9
LDT256 (62)	2-CH ₂ OH	77,0	26,1
LDT149 (64)	3-OCOCH ₃	74,1	16,2
LDT151 (65)	4-OCOCH ₃	68,3	36,7
LDT257 (67)	2-CH ₂ OCOCH ₃	80,5	22,7
LDT150 (68)	3-OCON(CH ₃) ₂	83,7	14,3
LDT152 (69)	4-OCON(CH ₃) ₂	73,3	27,6
LDT258 (71)	2-CH ₂ OCON(CH ₃) ₂	84,8	28,0

Levando-se em consideração os regioisômeros LDT149 (**64**) e LDT151 (**65**), assim como LDT150 (**68**) e LDT152 (**69**), a posição 3 apresentou maior atividade inibitória do que a posição 4. Reforçando a hipótese de acesso à tríade catalítica. Com a finalidade de justificar a diferença no perfil de atividade, foi mensurada a

distância do centro eletrofílico da carbonila ao nitrogênio quartenário da ACh e ao nitrogênio básico dos derivados cíclicos substituídos nas posições 2, 3 e 4 usando o programa Spartan 6. Os derivados foram avaliados nas posições equatoriais, sob o mínimo conformacional após otimização da geometria pelo método semi-empírico AM1 [71] em um PC Intel Pentium D Dual Core com sistema operacional Windows XP (Figura 30).

Pentium D Dual Core

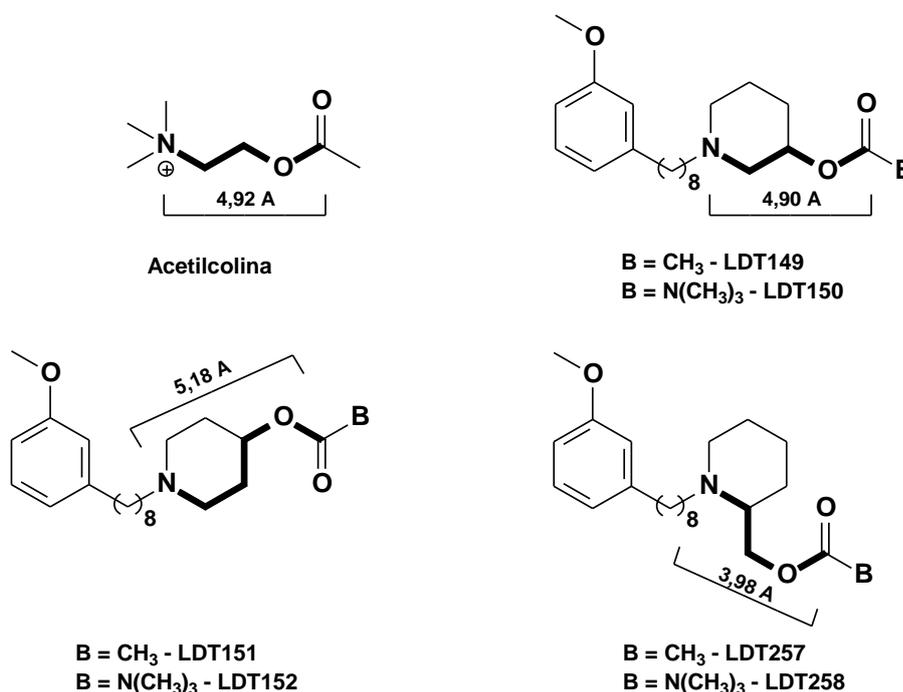


Figura 30: Relação estrutural dos inibidores com o substrato endógeno ACh

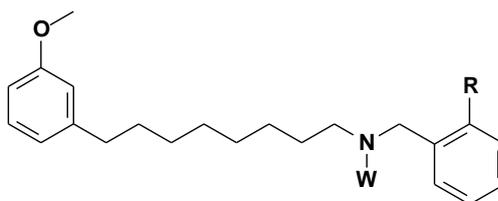
Neste sentido, a posição 3 apresenta distância idealizada em torno de 4,90 Å para o carbono carbonílico e o grupo amina, que mimetiza a estrutura do substrato endógeno acetilcolina com 4,92 Å (Figura 30), o que permite sugerir uma característica de reconhecimento do tipo acetilcolina-*like*. Já a posição 4 com 5,18 Å apresentou diferença de 0,26 Å, sugerindo que a região de ancoramento do cátion não está favorecendo a melhor interação do composto relacionada à inibição enzimática. Apesar de apresentarem mesma relação estrutural com relação à distância que os derivados LDT149 (**64**) e LDT150 (**68**) (4,90 Å), a maior liberdade conformacional nos derivados LDT257 (**67**) e LDT258 (**71**) (3,98 Å) parece não ter sido favorável ao reconhecimento molecular, onde acreditamos que a mesma

característica foi responsável pela inversão do perfil entre os bioisómeros não-clássicos.

Para esta série de derivados é importante ressaltar a presença do centro estereogênico para os derivados LDT149 (**64**), LDT150 (**68**), LDT257 (**67**) e LDT258 (**71**). Sabendo que enzimas são de natureza proteica e de reconhecimento enantiosseletivo, e muitas vezes enantioespecíficos, a determinação da configuração absoluta desses compostos, visando a distinção de suas atividades, pode revelar resultados promissores na faixa submicromolar, reconhecendo o enantiômero bioativo (eutômero) e retirando o possível interferente do enantiômero de menor atividade e ou inativo (distômero).

6.2.1.5 Derivados benzilamínicos

Tabela 16: Resultados farmacológicos de inibição da acetilcolinesterase para os derivados benzilamínicos



Derivado	W	R	% inibitório (100 μM)	IC ₅₀ (μM)
LDT167 (56)	H	OCH ₃	95,8	17,2
LDT160 (63)	Et	H	81,5	16,1
LDT161 (72)	Et	OCH ₃	91,6	6,6

Os derivados benzilamínicos diferem dos outros derivados devido à liberdade conformacional do grupo catiônico. Na subunidade farmacofórica desses compostos

foi explorado o padrão observado na subunidade farmacofórica do donepezil e no memoquina (Figura 31).

O derivado LDT161 (**72**), que traz a subunidade similar à encontrada no memoquina, apresentou a maior atividade entre todos os derivados avaliados, exibindo IC_{50} 6,57 μ M. No derivado LDT160 (**63**) a ausência do grupo metoxila na posição 2 do anel aromático levou à modesta diminuição da atividade anticolinesterásica, podendo inferir sobre: (i) a importância do ALH nesta região; (ii) a modificação eletrônica do anel e sua interação com resíduos aromáticos complementares; ou mesmo (iii) a participação do efeito *orto* provocado pelo grupamento metoxila em favor de um arranjo conformacional que favorece o reconhecimento molecular. Por sua vez, o composto LDT167 (**56**) apresentou diminuição da atividade inibitória em comparação ao LDT161 (**72**). Esses derivados distinguem-se devido à ausência do grupamento etila no LDT167 (**56**), podendo relacionar à diminuição do perfil inibitório à (i) diminuição da hidrofobicidade ou (ii) à presença de átomo de hidrogênio, que facilita a solvatação por mais moléculas de água. Outro aspecto relevante estaria relacionado à presença dos grupos *N*-etil e *orto*-metoxila introduzirem efeitos conformacionais adicionais, favorecendo o reconhecimento molecular pela enzima e melhorando a atividade como observado para o LDT161 (**72**), onde a ausência do grupo etila não favorece completamente a relação conformacional.

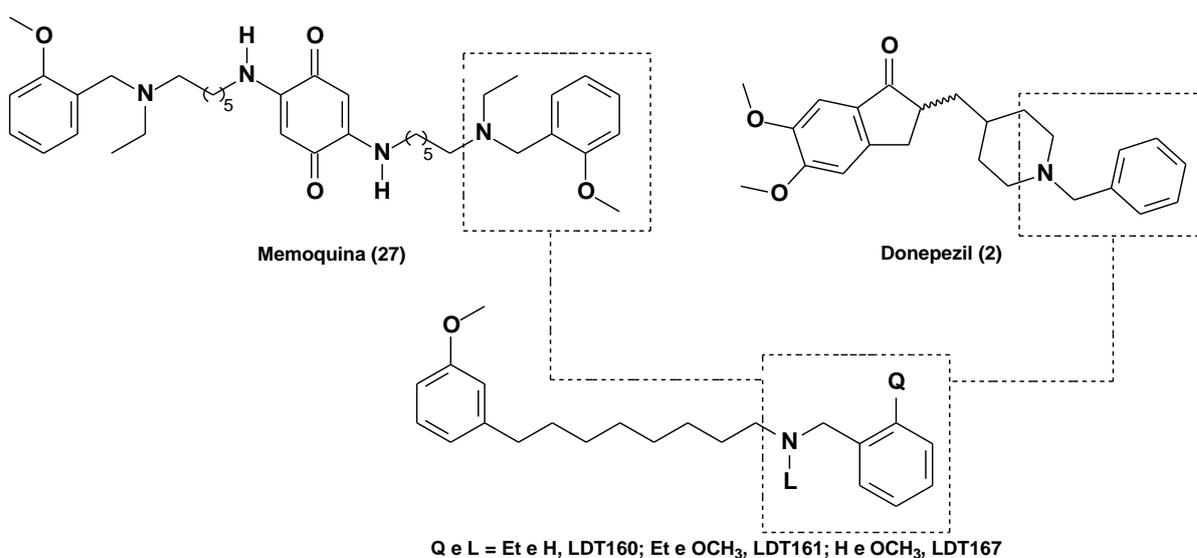


Figura 31: Relação estrutural entre a memoquina (**27**) o donepezil (**2**) e os derivados benzilamínicos

Conclusões e Perspectivas

7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A construção de moléculas orgânicas por meio de processos químicos na busca de novas entidades químicas capazes de modular alvos biológicos constitui um dos atributos da Química Medicinal. O planejamento de moléculas a partir do conhecimento da estrutura tridimensional do alvo molecular e de ligantes endógenos e exógenos que atuam sobre esse alvo têm permitido a racionalização no planejamento de fármacos.

Neste contexto, foram sintetizados 25 compostos em rendimentos de bons a excelentes (55-97%). A metodologia sintética empregada na obtenção dos derivados mostrou-se convergente, utilizando reações clássicas: O-alkilação, clivagem oxidativa, redução com hidretos metálicos, halogenação e substituição nucleofílica bimolecular por meio de aquecimento convencional ou radiação micro-ondas, evidenciando a utilização de métodos simples, como convém à Química Medicinal, na busca de substâncias de baixa complexidade estrutural e capazes de atuar sobre alvos biológicos. A caracterização estrutural dos intermediários e derivados-alvo por meio de métodos espectroscópicos de análise IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C permitiram ratificar a obtenção dos compostos planejados neste trabalho.

A avaliação anticolinesterásica evidenciou a capacidade desses ligantes de atuarem sobre a inibição da acetilcolinesterase. Os compostos benzilamínicos apresentaram melhor perfil entre as séries de compostos associado à similaridade estrutural da subunidade farmacofórica com os derivados donepezil e memoquina com valores de IC_{50} na faixa de 6,6 μM a 17,2 μM . Dentro da série de bioisómeros cíclicos destacaram os derivados LDT140 (IC_{50} 26,4 μM) e LDT143 (IC_{50} 59,8 μM), onde os outros derivados não apresentaram atividade inibitória significativa.

A presença de substituintes em *N4* do anel piperazínico, em relação ao derivado LDT143, IC_{50} 59,8 μM , levou à perda da atividade inibitória, enquanto que os derivados piperidínicos e pirrolidínicos funcionalizados apresentaram melhor perfil de atividade (IC_{50} 14,3-32,9 μM e IC_{50} 13,7-44,6 μM), com destaque para os derivados carbamoilados.

Os derivados piperidínicos substituídos na posição 3 (LDT149, IC_{50} 16,2 μM e LDT150 IC_{50} 14,3 μM) apresentaram maior atividade dentro da série, apresentando

distância entre o centro eletrofílico da carbonila e o nitrogênio quartenário (4,90 Å) próximo ao encontrado no substrato endógeno ACh (4,92 Å), sugerindo atividade inibitória acetilcolina-*like* sobre a tríade catalítica.

O arcabouço molecular do cardanol apresentou-se estruturalmente viável no desenvolvimento de iAChE corroborando o interesses nos derivados do LCC como matéria prima de baixo custo e fácil acesso no desenvolvimento de substância biologicamente ativas e de valor agregado. Os resultados preliminares permitiram a validação do planejamento estrutural revelando a capacidades desses compostos em atuarem sobre a enzima acetilcolinesterase de *E. electricus* e mostraram-se promissores, fornecendo fundamentações para otimização molecular desses compostos na busca de ligantes com melhor perfil inibitório.

Neste sentido, estudos de modelagem molecular, a resolução de enantiômeros e a avaliação frente a AChE bem como da atividade antiagregante β A induzida pela AChE constituem perspectivas do trabalho na validação do planejamento estrutural de um possível inibidor dual.

Referencias Bibliográficas

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Fundo de Populações das Nações Unidas (UNFPA). Envelhecimento no Século XXI: Celebração e Desafio. 2012. [Acesso em 2012 Dez 15]. Disponível em: <http://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2012/Portuguese-Exec-Summary.pdf>

[2] United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Ageing and Development . Sept. 2012. [Acesso em 2013 Jan 02]. Disponível em: http://www.un.org/esa/population/publications/2012WorldPopAgeingDev_Chart/2012PopAgeingandDev_WallChart.pdf

[3] IBGE. [Acesso em 2013 Jan 02]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/11122001onu.shtm>

[4] Povova, J, Ambroz, P, Bar, M, et al. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012; 156(2):108–114.

[5] IBGE. Estudos e pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica número 24. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050. Revisão 2008

[6] Belluti, F, Bartolini, M, Bottegoni, G, et al. Benzophenone-based derivatives: A novel series of potent and selective dual inhibitors of acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid. Eur J Med Chem. 2011; 46:682-1693

[7] Ubhi, K, Masliah, E. Alzheimer's disease: Recent advances and future perspectives. J Alzheimers Dis. 2012; 1–10

[8] Luo, W, Li, YP, He, Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-multialkoxybenzene hybrids as dual inhibitors for cholinesterases and amyloid beta aggregation. Bioorg Med Chem. 2011; 19:763–770

- [9] Tayeb, HO, Yang, HD, Price, BH, et al. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 134:8-25
- [10] Minarini, A, Milelli, A, Tumiatti, V, et al. Cystamine-tacrine dimer: A new multi-target-directed ligand as potential therapeutic agent for Alzheimer's disease treatment. *Neuropharm.* 2012; 62: 997-1003
- [11] Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - doença de Alzheimer. Portaria Nº 491, de 23 de setembro de 2010
- [12] Castro, NG, Costa, RS, Pimentel, LSB, et al. CNS-selective noncompetitive cholinesterase inhibitors derived from the natural piperidine alkaloid (-)-spectaline. *Eur J Pharm.* 2008; 580:339–349
- [13] Verhey, FRJ. Alois Alzheimer (1864–1915). *J Neurol.* 2009; 256:502–503
- [14] LaFerla, FM, Green, KN, Oddo, S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature Pub. Group.* 2007; 8:499-509
- [15] Viegas, FPD, Simões, MCR, Rocha, MD, et al. Doença de Alzheimer: Caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. *Rev. Virtual Quim.* 2011; 3(4):286-306.
- [16] Cipriani, G, Dolciotti, C, Picchi, L, et al. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.* 2011; 32:275–9
- [17] Paula, VJR, Guimarães, FM, Diniz, BS, Forlenza, OV. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease - Amyloid-beta, Tau protein or both? *Dement Neuropsychol.* 2009; 3(3):188-194

- [18] Bolognesi, ML, Cavalli, A, Melchiorre, C. Memoquin: A multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2009; 6:152–162
- [19] León, R, Garcia, AG, Marco-Contelles, J. Recent advances in the multitarget-directed ligands approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Med Res Rev*. 2011; 1-51
- [20] Huang, L, Shi, A, He, F, et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*. 2010; 18:1244–1251
- [21] Samadi, A, Valderas, C, Ríos, C. et al. Cholinergic and neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. II. Synthesis, biological assessment, and molecular modelling of new tacrine analogues from highly substituted 2-aminopyridine-3-carbonitriles. *Bioorg. Med. Chem*. 2011; 19:122–133
- [22] Mohamed, T, Zhao, X, Habib, LK, et al. Design, synthesis and structure–activity relationship (SAR) studies of 2,4-disubstituted pyrimidine derivatives: Dual activity as cholinesterase and Ab-aggregation inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*. 2011; 19:2269–2281
- [23] Reitz, C. Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: A critical review. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 1-11
- [24] Camps, P, Formosa, X, Galdeano, C, et al. Tacrine-based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors as potential disease-modifying anti-Alzheimer drug candidates. *Chem. Biol. Interact*. 2010; 187:411-15
- [25] Zhu, Y, Xiao, K, Ma, L, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel dual inhibitors of acetylcholinesterase and b-secretase. *Bioorg. Med. Chem*. 2009; 17:1600–1613

- [26] Cavalli, A, Bolognesi, ML, Minarini, A, et al. Multi-target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases. *J Med. Chem.* 2008, 51(3):347-72
- [27] Dvir, H, Silman, I, Harel, M, et al. Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 187:10–22
- [28] Ríos, C. Cholinesterase inhibitors: a patent review (2007 – 2011). *Expert Opin Ther Pat.* 2012; 22(8):853-69
- [29] Koellner, G, Kryger, G, Millard, CB, et al. Active-site gorge and buried water molecules in crystal structures of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*. *J. Mol. Biol.* 2000; 296: 713-35
- [30] Romeiro, LAS. Planejamento e desenvolvimento de novos candidatos a protótipos de fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer. XVII Semana Científica Farmacêutica e III Encontro Nacional de Farmácias Universitárias. Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia. 2011
- [31] Ronco, C, Sorin, G, Nachon, F, et al. Synthesis and structure-activity relationship of Huprine derivatives as human acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009; 17:4523-36
- [32] Niu, C, Xu, Y, Xu, Y, et al. Dynamic mechanism of E2020 binding to acetylcholinesterase: A steered molecular dynamics simulation. *J. Phys. Chem. B.* 2005; 109:23730-23738
- [33] Cheung, J, Rudolph, MJ, Burshteyn, F, et al. Structures of Human Acetylcholinesterase in Complex with Pharmacologically Important Ligands. *J Med. Chem.* 2012; 20
- [34] Roman, A, Badia, P, Muñoz-Torrero, D, et al. Nicotinic-receptor potentiator drugs, huprine X and galantamine, increase ACh release by blocking AChE activity but not acting on nicotinic receptors. *Brain Res.* 2005; 1061:73–9

- [35] Gemma, S, Gabellieri, E, Huleatt, P, et al. Discovery of huperzine A-tacrine hybrids as potent inhibitors of human cholinesterases targeting their midgorge recognition sites. *J. Med. Chem.* 2006; 49:3421-25
- [36] Yan, JW, Li, YP, Ye, WJ, et al. Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives as dual inhibitors for acetylcholinesterase and amyloid beta aggregation. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; 20:2527–34
- [37] Samadi, A, Marco-Contelles, J, Soriano, E, et al. Multipotent drugs with cholinergic and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. I. Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of simple and readily available 2-aminopyridine-, and 2-chloropyridine-3,5-dicarbonitriles. *Bioorg. Med. Chem.* 2010; 18:5861–72
- [38] Chen, G, Chen, P, Tan, H, et al. Regulation of the NMDA receptor-mediated synaptic response by acetylcholinesterase inhibitors and its impairment in an animal model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2008; 29:1795–1804
- [39] Simoni, E, Daniele, S, Bottegoni, G, et al. Combining galantamine and memantine in multitargeted, new chemical entities potentially useful in Alzheimer's disease. *J Med. Chem.* 2012
- [40] Pi, R, Mao, X, Chao, X, et al. Tacrine-6-ferulic acid, a novel multifunctional dimer, inhibits amyloid- β -mediated Alzheimer's disease-associated pathogenesis *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE.* 2012; 7(2)
- [41] Bolognesi, ML, Chiriano, GP, Bartolini, M, et al. Synthesis of monomeric derivatives to probe memoquin's bivalent interactions. *J Med. Chem.* 2011
- [42] Bolognesi, ML, Bartolini, M, Tarozzi, A, et al. Multitargeted drugs discovery: Balancing anti-amyloid and anticholinesterase capacity in a single chemical entity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21:2655–58

- [43] Barreiro, EJ. Biodiversidade: Fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Quim. Nova*. 2009; 32(3):679-688
- [44] Jothy, SL, Torey, A, Darah, I, et al. *Cassia spectabilis* (DC) Irwin et Barn: a promising traditional herb in health improvement. *Molecules* 2012, 17:10292-10305
- [45] Viegas, C Jr, Bolzani, VS, Pimentel, SB, et al. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. *Bioorg. Med. Chem.* 2005; 13:4184–90
- [46] Stasiuk, M, Kozubek, A. Biological activity of phenolic lipids. *Cell. Mol. Life Sci.* 2010; 67:841–860
- [47] Stasiuk, M, Bartosiewicz, Kozubek, A. Inhibitory effect of some natural and semisynthetic phenolic lipids upon acetylcholinesterase activity. *Food Chem.* 2008; 108:996–1001
- [48] Lima, SG, Feitosan, CM, Citó, AMGL, et al. Effects of immature cashew nut-shell liquid (*Anacardium occidentale*) against oxidative damage in *Saccharomyces cerevisiae* and inhibition of acetylcholinesterase activity. *Genet Mol Res* 7 (3): 806-818 (2008)
- [49] Paula, AAN, Martins, JBL, Cargano, R, et al. Electronic structure calculations toward new potentially AChE inhibitors. *Chemical Physics Letters* 446 (2007) 304–308
- [50] Paula AAN, Martins, JBL, Santos, ML, et al. New potential AChE inhibitor candidates. *Eur J Med Chem.* 2009, 44:3754–59
- [51] Mazzetto, SE, Lomonaco, D. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. *Quim. Nova.* 2009; 32(3):732-41

[52] Rodrigues, FHA, Feitosa, JPA, Ricardo, NMPS, et al. Antioxidant activity of cashew nut shell liquid (CNSL) derivatives on the thermal oxidation of synthetic cis-1,4-polyisoprene. *J. Braz. Chem. Soc.* 2006; 17(2):265-71

[53] Castanha do Caju. [Acesso em 2013 Jan 10] Disponível em:
<http://www.mecol.com.br/portugues/informacajuebrasil.htm>

[54] Santos, ML, Magalhães, GC. Utilisation 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.* 1999; 10(1):13-20

[55] Attanasi, OA, Filippone, P. Cardanolo: una preziosa materia prima rinnovabile. *La Chimica e l'Industria.* 2003. 85:11-12

[56] Kumar, PP, Paramashivappa, R, Vithayathil, PJ, et al. Process for Isolation of Cardanol from Technical Cashew (*Anacardium occidentale* L.) Nut Shell Liquid. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50:4705-08

[57] Avellar, IGJ, Godoy, K, Magalhães, GC. New Quaternary Ammonium Salts Derived from Cardanol and their Use as Phase Transfer Catalyst. *J. Braz. Chem. Soc.* 2000; 11(1):22

[58] Santos, TFL, Lemes, LFN, Romeiro, LAS. Síntese de derivados 2-(3-etóxpentadecil)etilamínicos planejados a partir do cardanol, candidatos a agentes antimicrobianos. 35ª Reunião anual da sociedade brasileira de química (SBQ). 28 a 31 de maio de 2012. Águas de Lindóia – SP. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). 2012

[59] Santos, TFL, Lemes, LFN, Romeiro, LAS, et al. Planejamento e síntese de derivados amínicos a partir do cardanol, candidatos a agentes antifílicos. "In" 9º Congresso de Iniciação Científica do DF e do 18º Congresso de Iniciação Científica da UnB. 22 a 25 de outubro de 2012. Universidade de Brasília (UnB). Brasília. 2012

- [60] Swamy, BN, Suma, TK, Rao, GV, et al. Synthesis of isonicotinoylhydrazones from anacardic acid and their in vitro activity against *Mycobacterium smegmatis*. *Eur J of Med Chem.* 2007; 42:420-24
- [61] Logrado 2005 Logrado, LPL, Silveira, D, Romeiro, LAS, et al. Synthesis and biological evaluation of new salicylate macrolactones from anacardic acids. *J. Braz. Chem. Soc.* 2005; 16(6A)1217-25
- [62] Logrado, LPL, Santos, CO, Romeiro, LAS, et al. Synthesis and cytotoxicity screening of substituted isobenzofuranones designed from anacardic acids. *Eur J Med Chem.* 2010; 45:3480-89
- [63] Pereira, JM, Severino, RP, Vieira, PC, et al. Anacardic acid derivatives as inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16:8889–95
- [64] Freitas, RF, Prokopczyk, IM, Zottis, A, et al. Discovery of novel *Trypanosoma cruzi* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009; 17:2476–82
- [65] Chandregowda, V, Kush, A, Reddy, GC. Synthesis of benzamide derivatives of anacardic acid and their cytotoxic activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44:2711-19.
- [66] Romeiro, LAS, Silva, VC, Murta, MM, Magalhães, GC, Logrado, LPL, Santos, ML, Resck, IS, Araujo, EM, Garcia, S, Ortiz, GMD. Inventores. Uso de novos compostos capazes de absorver radiação ultravioleta, composições contendo os mesmos e processos para sua preparação, Pedido de Patente no INPI - PI0304630-3, 2003 e PI 0406040-7, Brasil, 2004
- [67] Romeiro, LAS, Silva, VC, Murta, MM, Magalhães, GC, Logrado, LPL, Santos, ML, Resck, IS, Araujo, EM, Garcia, S, Ortiz, GMD, Leitão, AAC, Silva, CS, Freitas, ZMF, Santos, EP. Compounds capable of absorbing ultraviolet radiation, composition containing them and processes for their preparation, PCT WO 2006/042391 A2; European Patent Office EP1812027 (A2) 01/08/2007; US Application No.:

11/569,025; Composition For Surface Photoprotection, Patent Application US 2009/0068126, 2009.

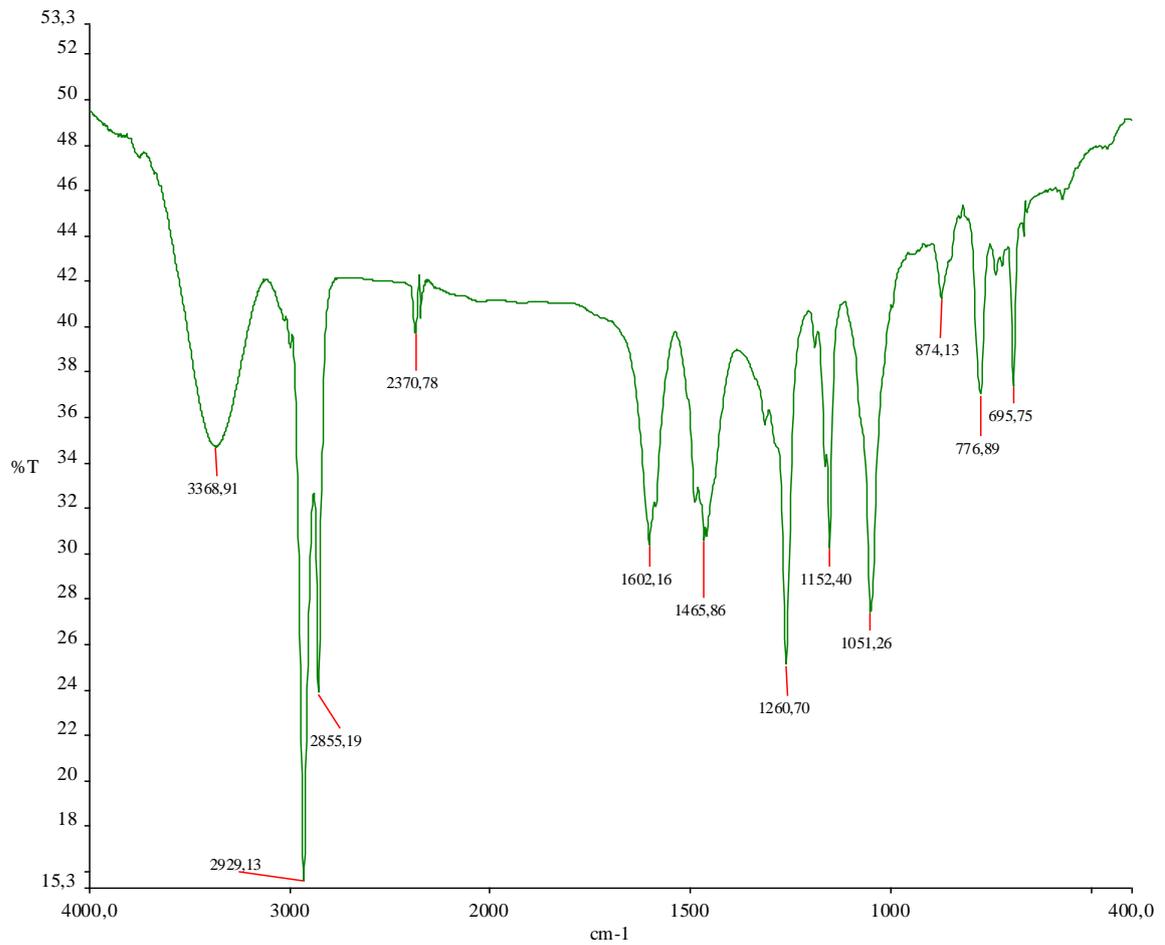
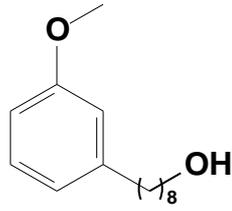
[68] Trevisan, MTS, Pfundstein, B, Haubner, R, et al. Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity. Food and Chem Tox. 2006; 44:188-197.

[69] Gonzaga, WA. Preparação e avaliação farmacológica de derivados dos lipídeos fenólicos do líquido da castanha do caju [dissertação]. Universidade de Brasília (UnB); 2008

[70] Barberato, LC, Silva, RO, Romeiro, LAS. Síntese de 4 pentadecilsalicilaldeído a partir do Cardanol. 30ª Reunião anual da sociedade brasileira de química (SBQ). 31 de Maio a 03 de Junho de 2007. Águas de Lindóia – SP. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). 2007

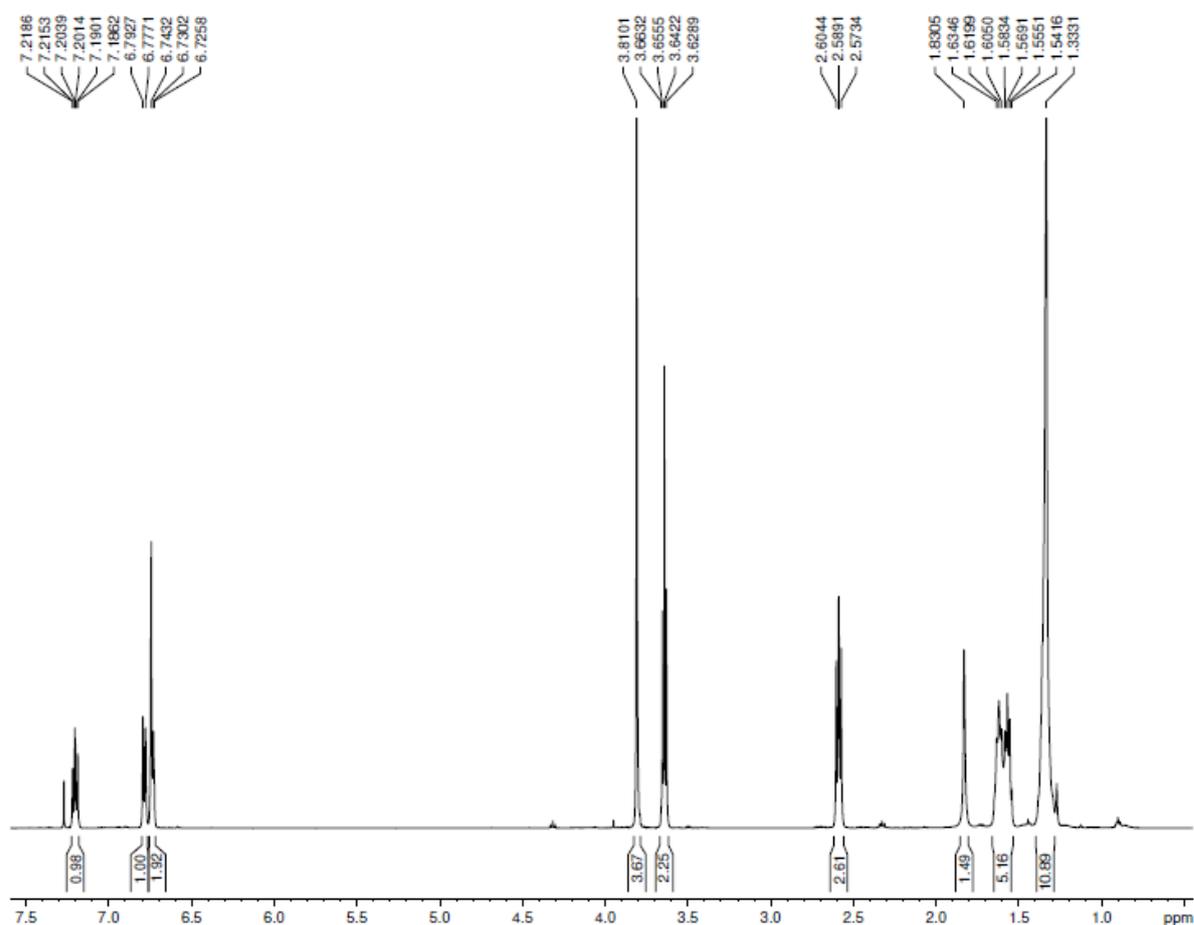
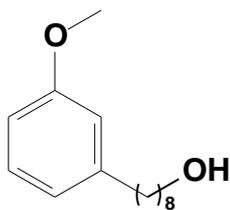
[71] Dewar, MJS, Zoebisch, EG, Healy, EF, et al. The development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1 – A new general-purpose quantum mechanical molecular model. J. Am. Chem Soc. 1995; 107:3902-3909

ANEXO 1

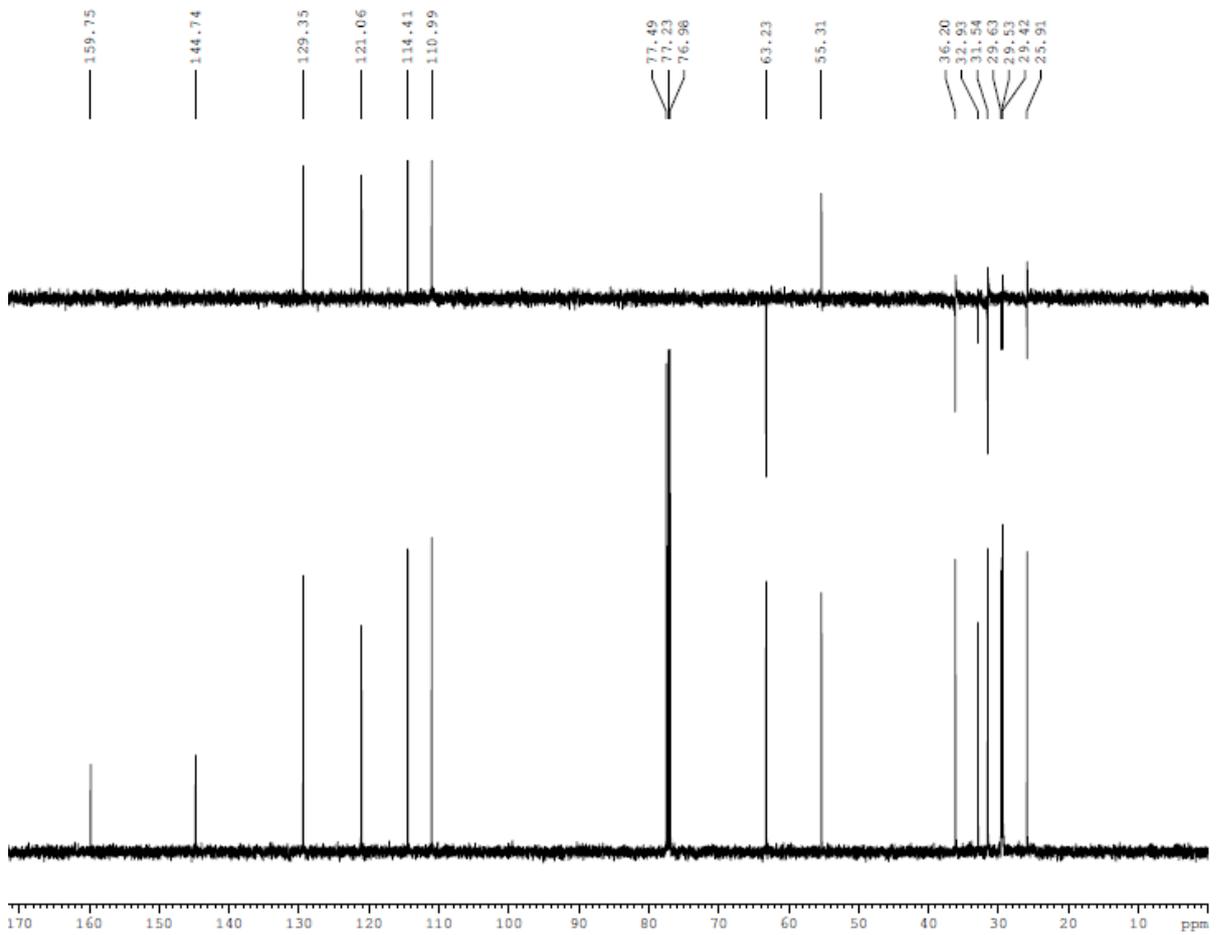
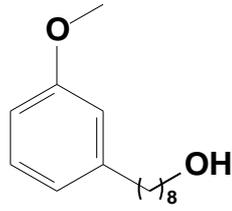


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT72 (46)

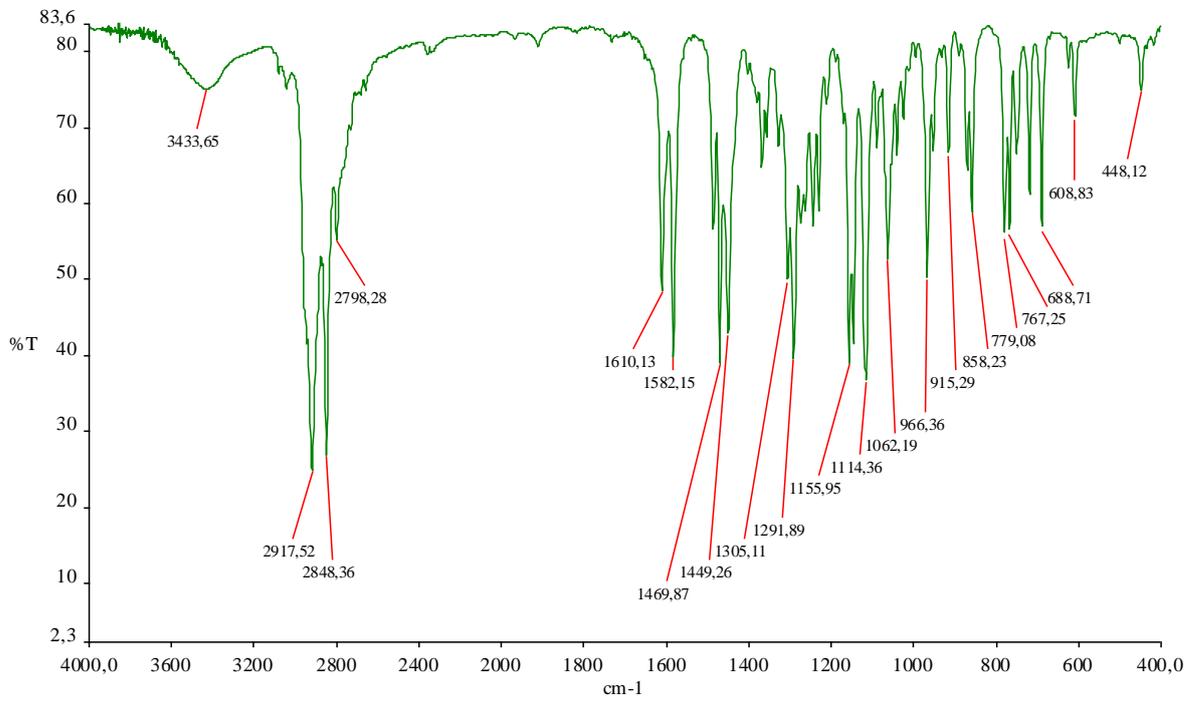
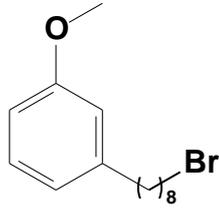
ANEXO 2

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT72 (46)

ANEXO 3

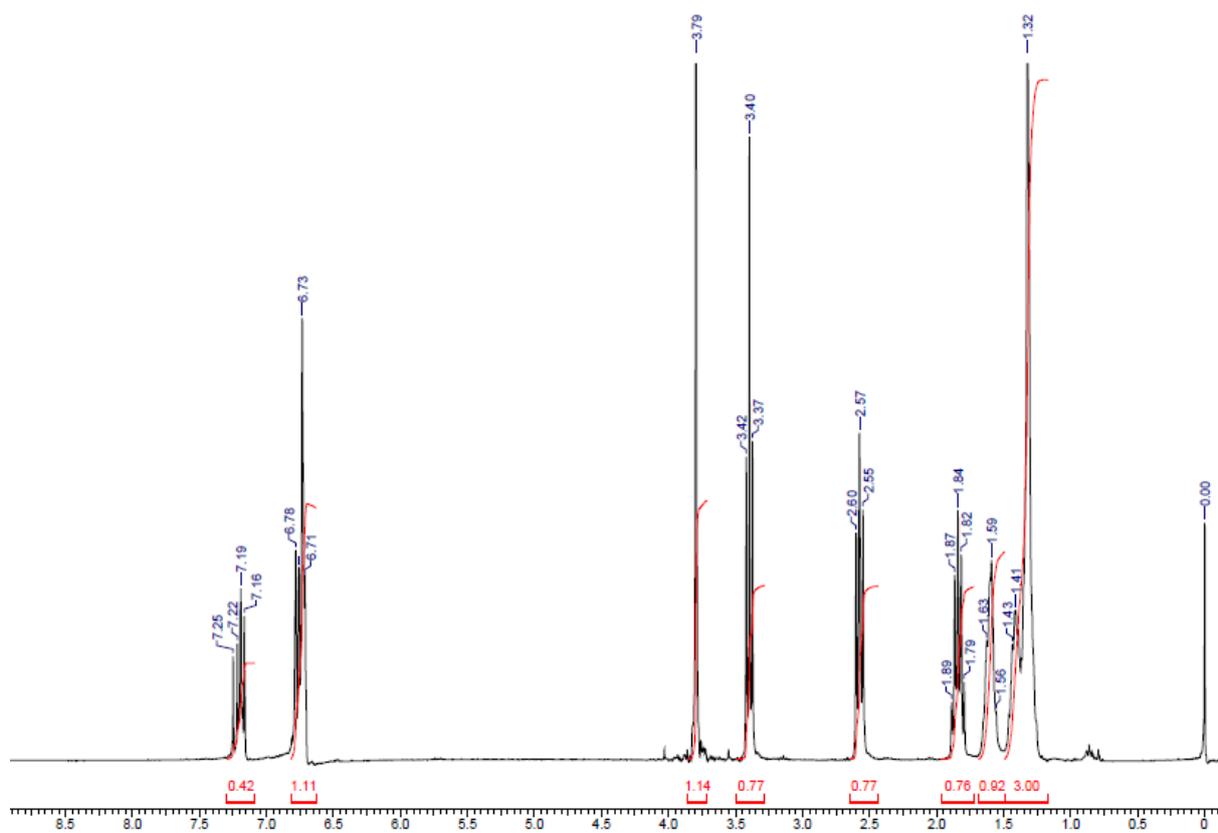
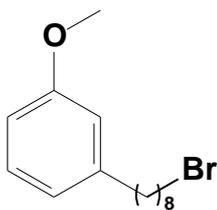
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT72 (46)

ANEXO 4

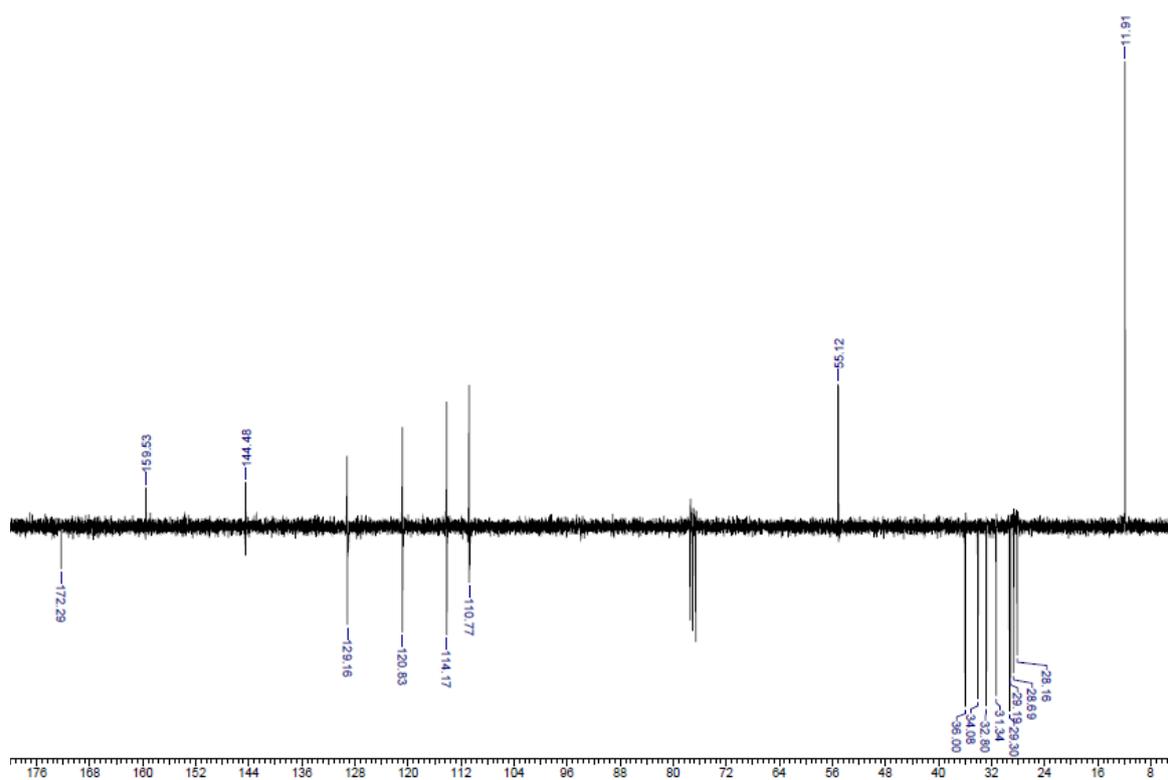
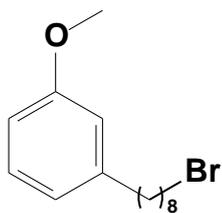


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT72Br (47)

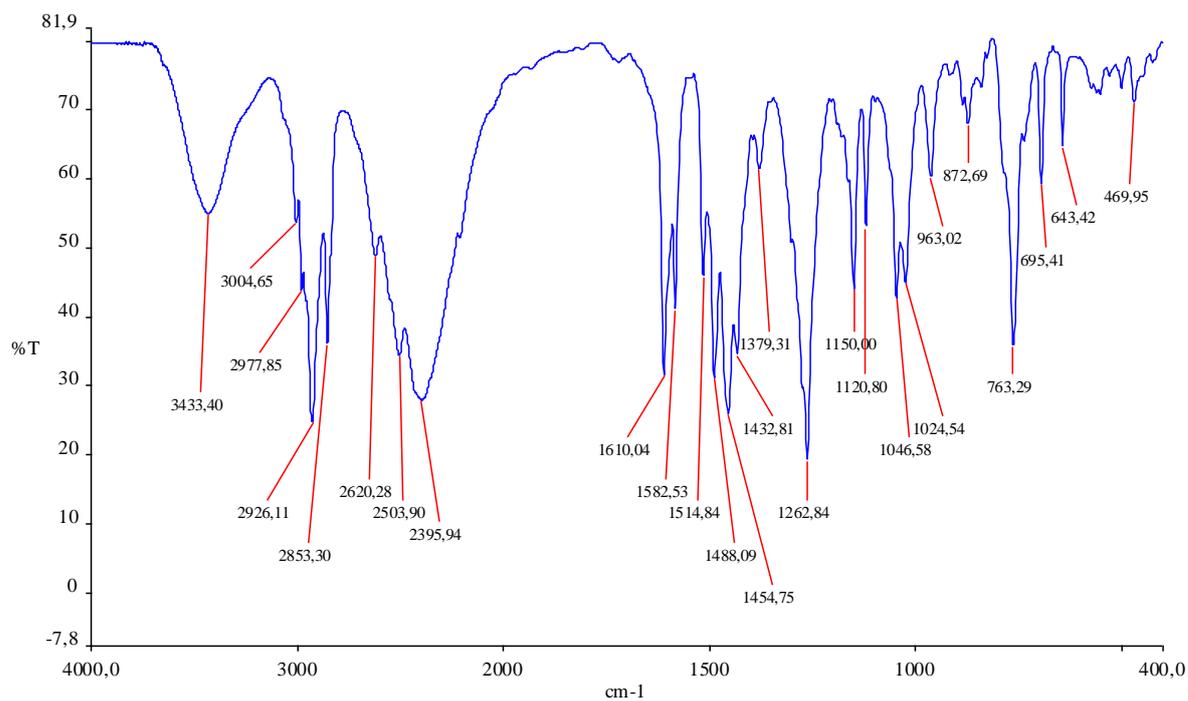
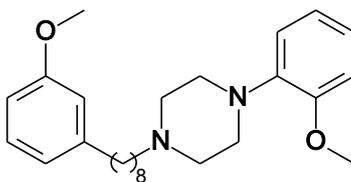
ANEXO 5

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT72Br (47)

ANEXO 6

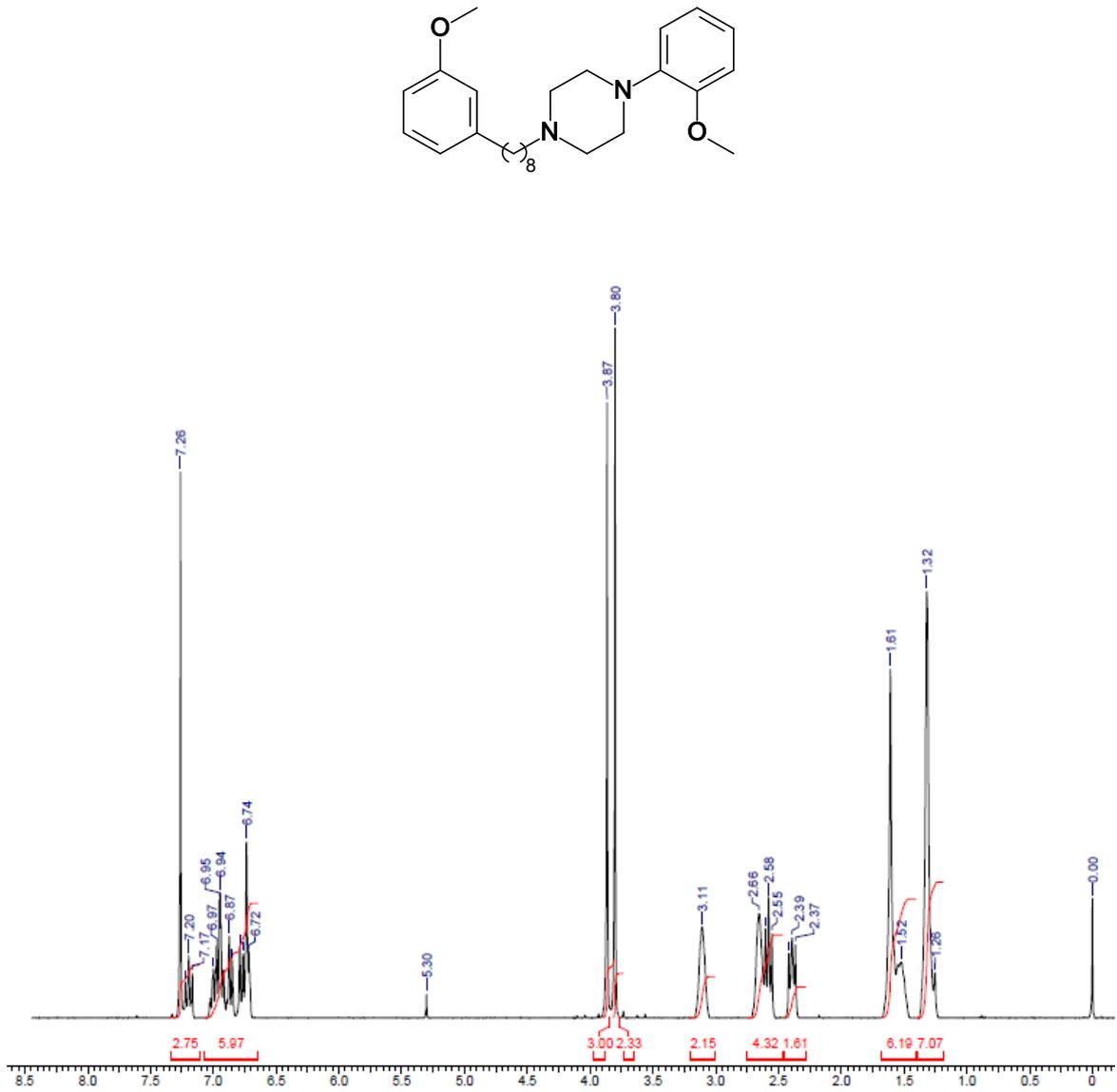
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT72Br (47)

ANEXO 7

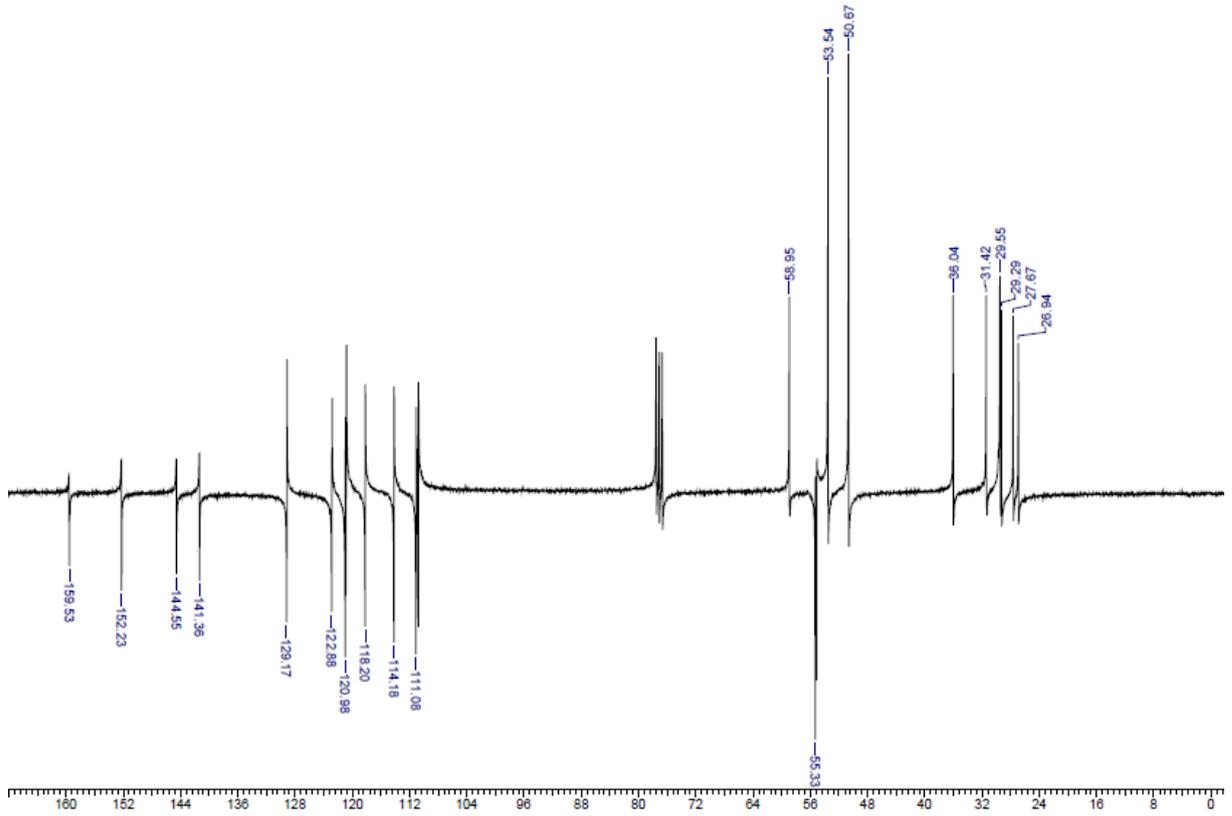
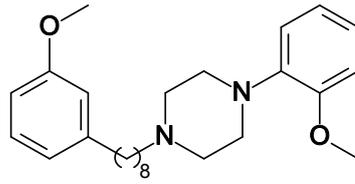


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT7 (48)

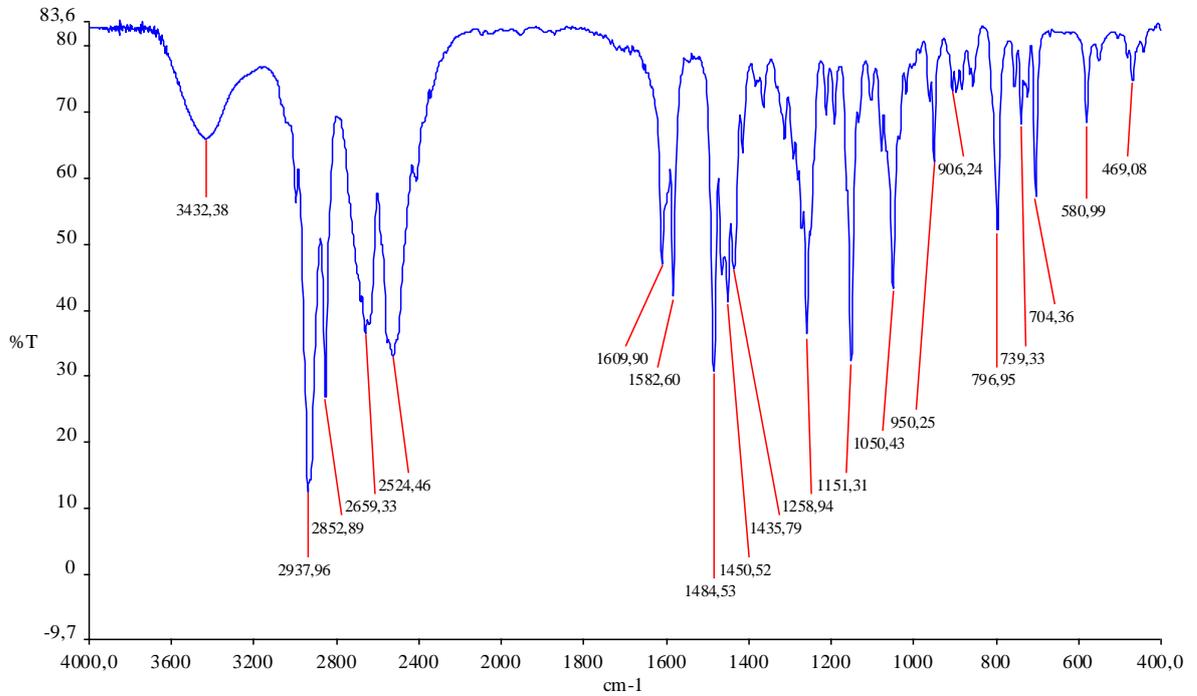
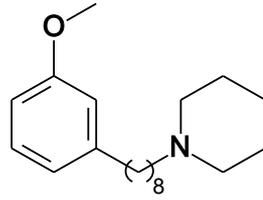
ANEXO 8

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT7 (48)

ANEXO 9

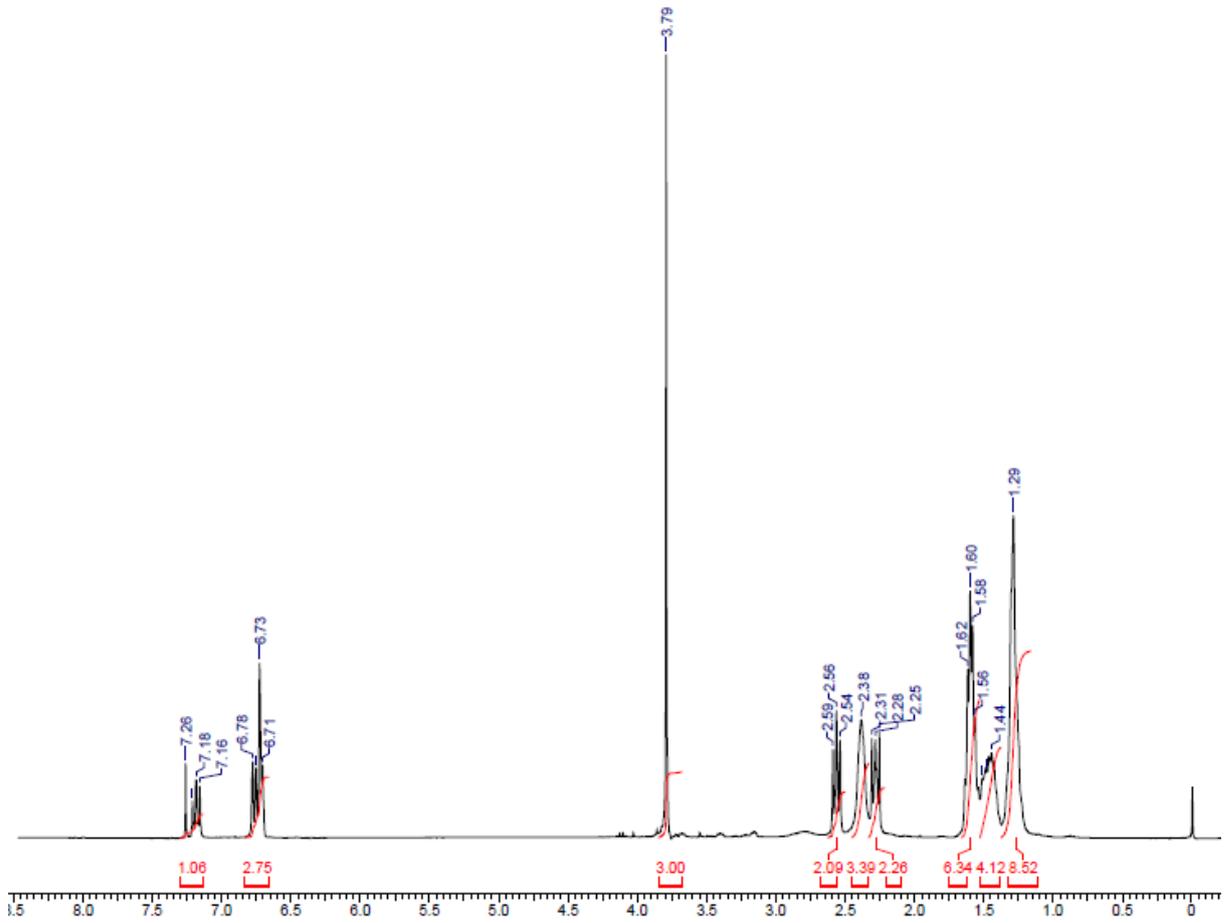
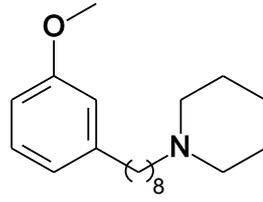
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT7 (48)

ANEXO 10

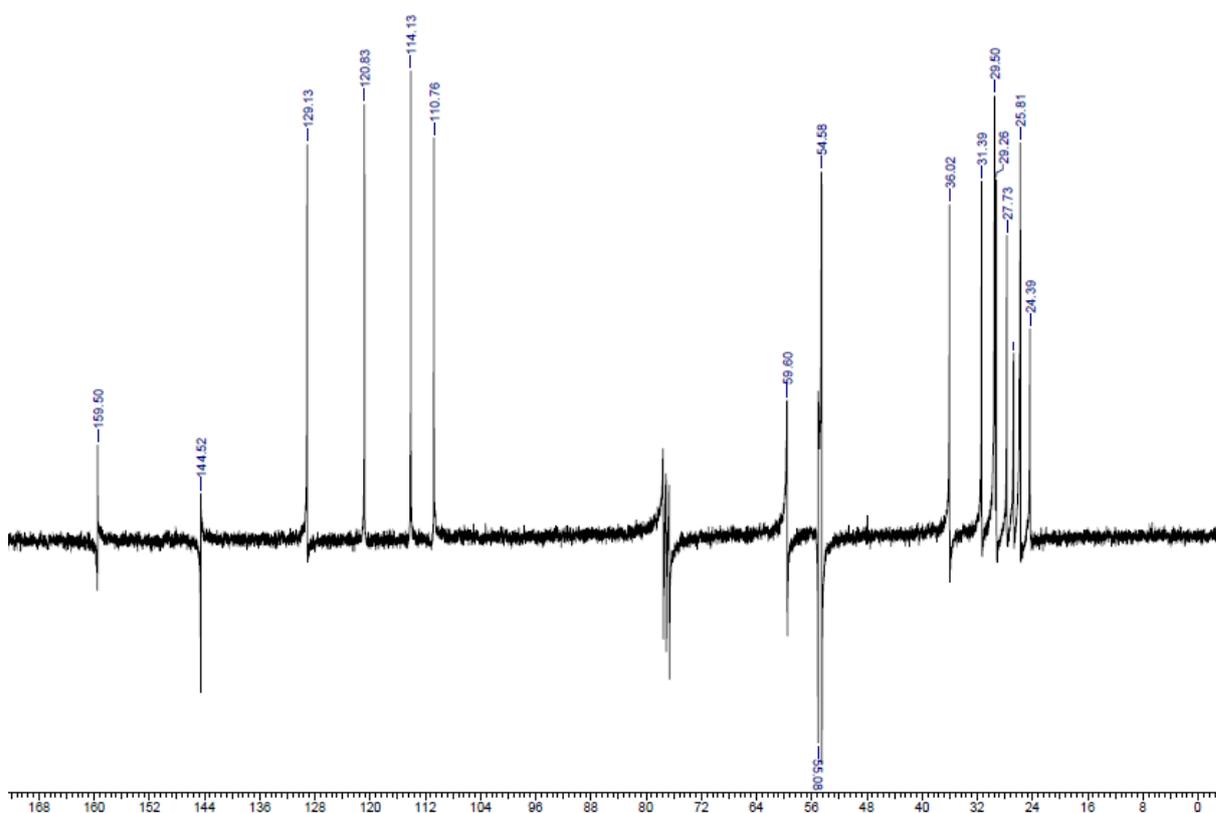
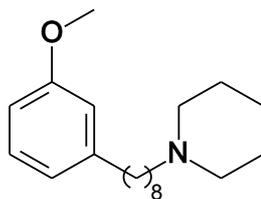


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT140 (49)

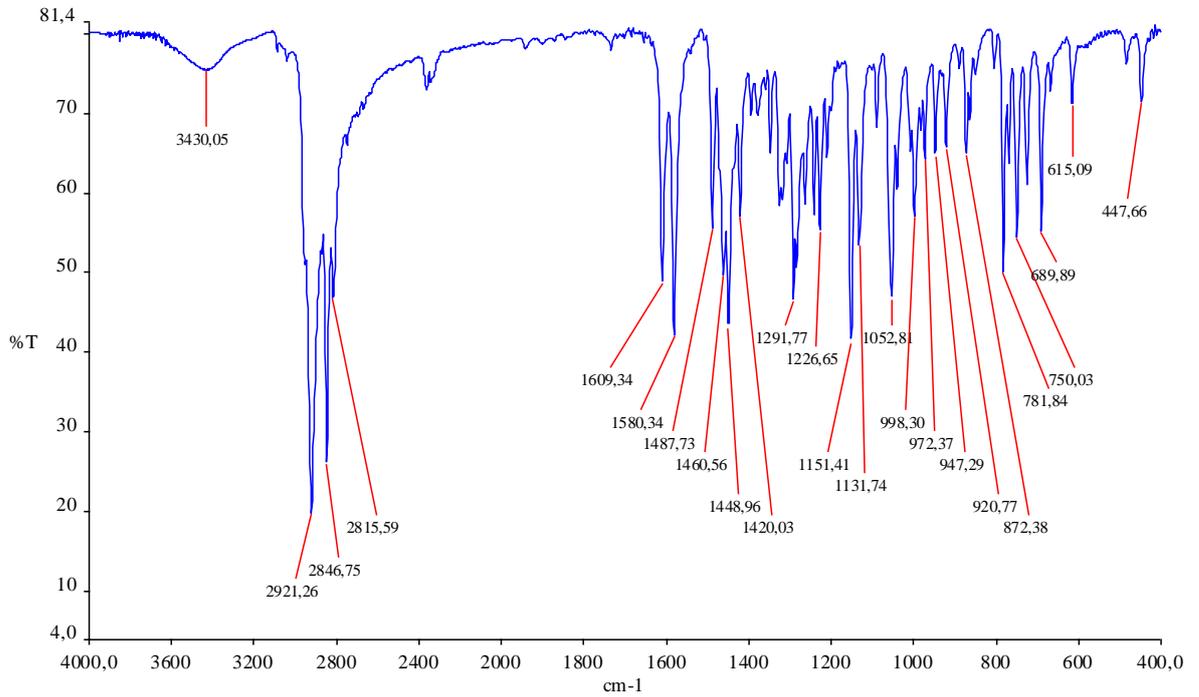
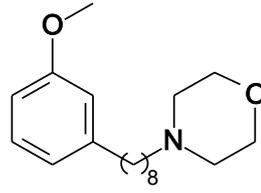
ANEXO 11

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT140 (49)

ANEXO 12

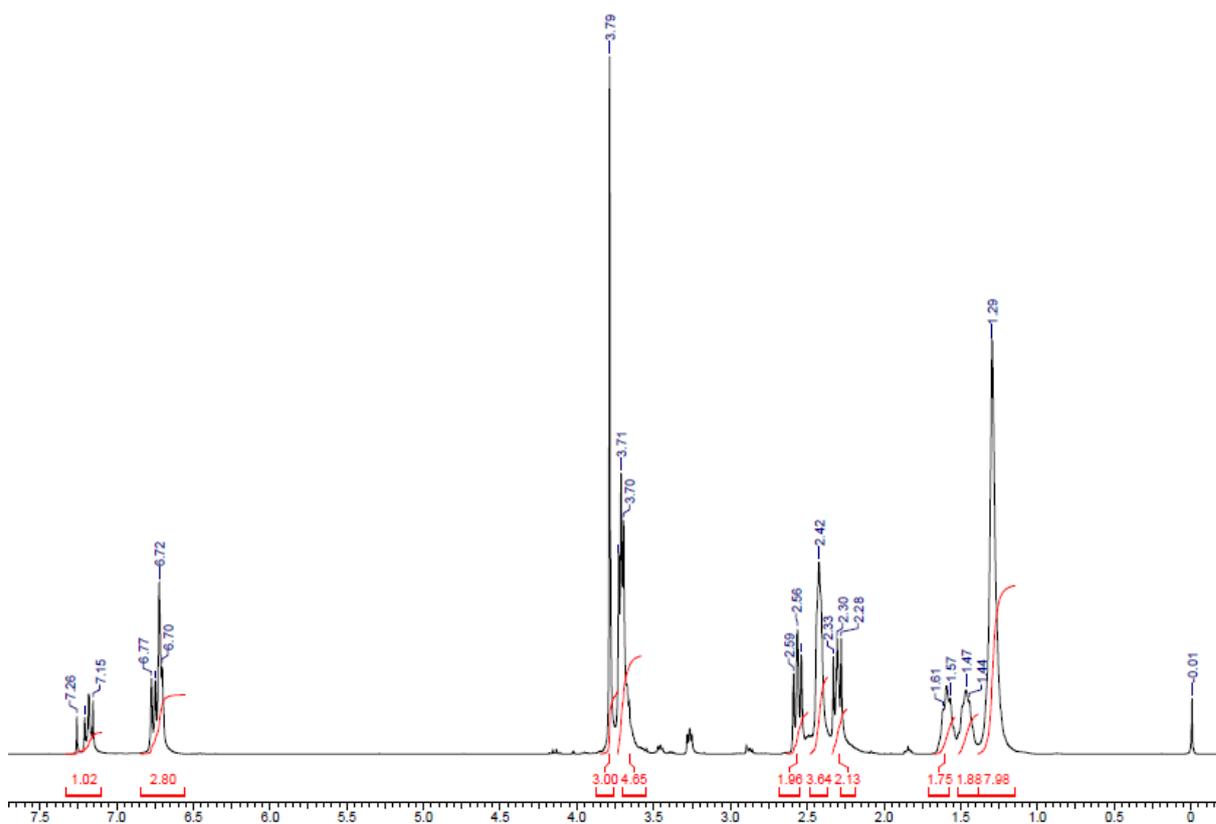
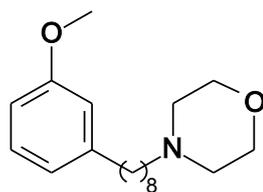
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT140 (49)

ANEXO 13

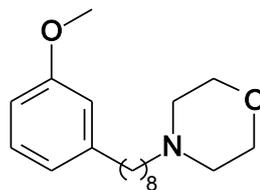


Espectro no Infravermelho (ν cm¹, KBr) – LDT141 (50)

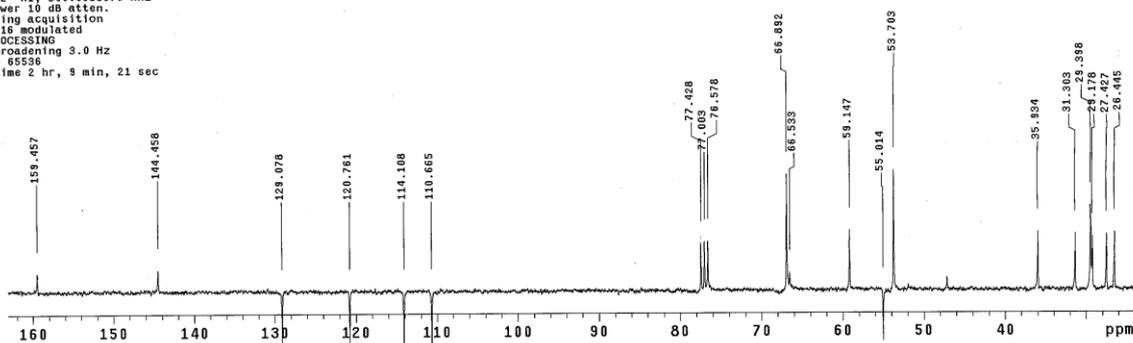
ANEXO 14

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT141 (50)

ANEXO 15

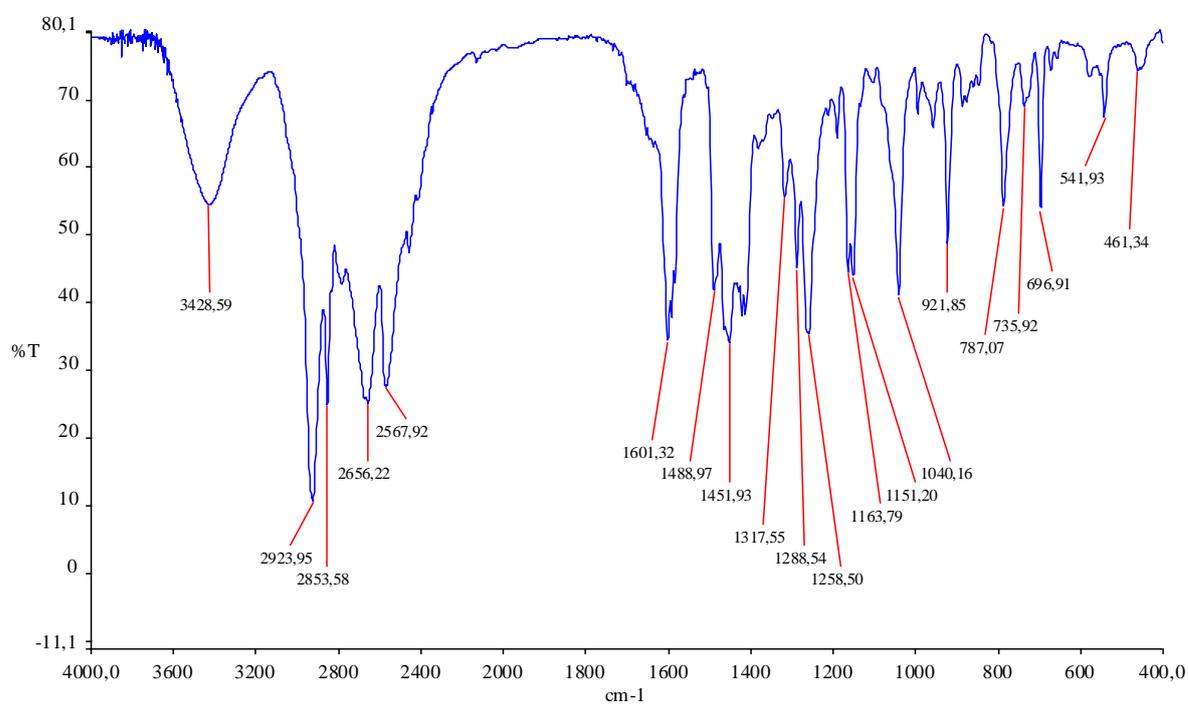
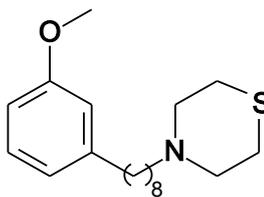


2011-4Apt-LDT-141
 Luiz
 Farmacia-FS-UnB
 File: exp
 Pulse Sequence: APT
 Solvent: cdcl3
 Ambient temperature
 Operator: alanos
 Mercury-3008B "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 1st pulse 30.0 degrees
 2nd pulse 135.0 degrees
 Acq. time 1.794 sec
 Width 18115.3 Hz
 344 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520050 MHz
 DECOUPLE H1, 300.1685576 MHz
 Low power 10 dB atten.
 on during acquisition
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 9 min, 21 sec



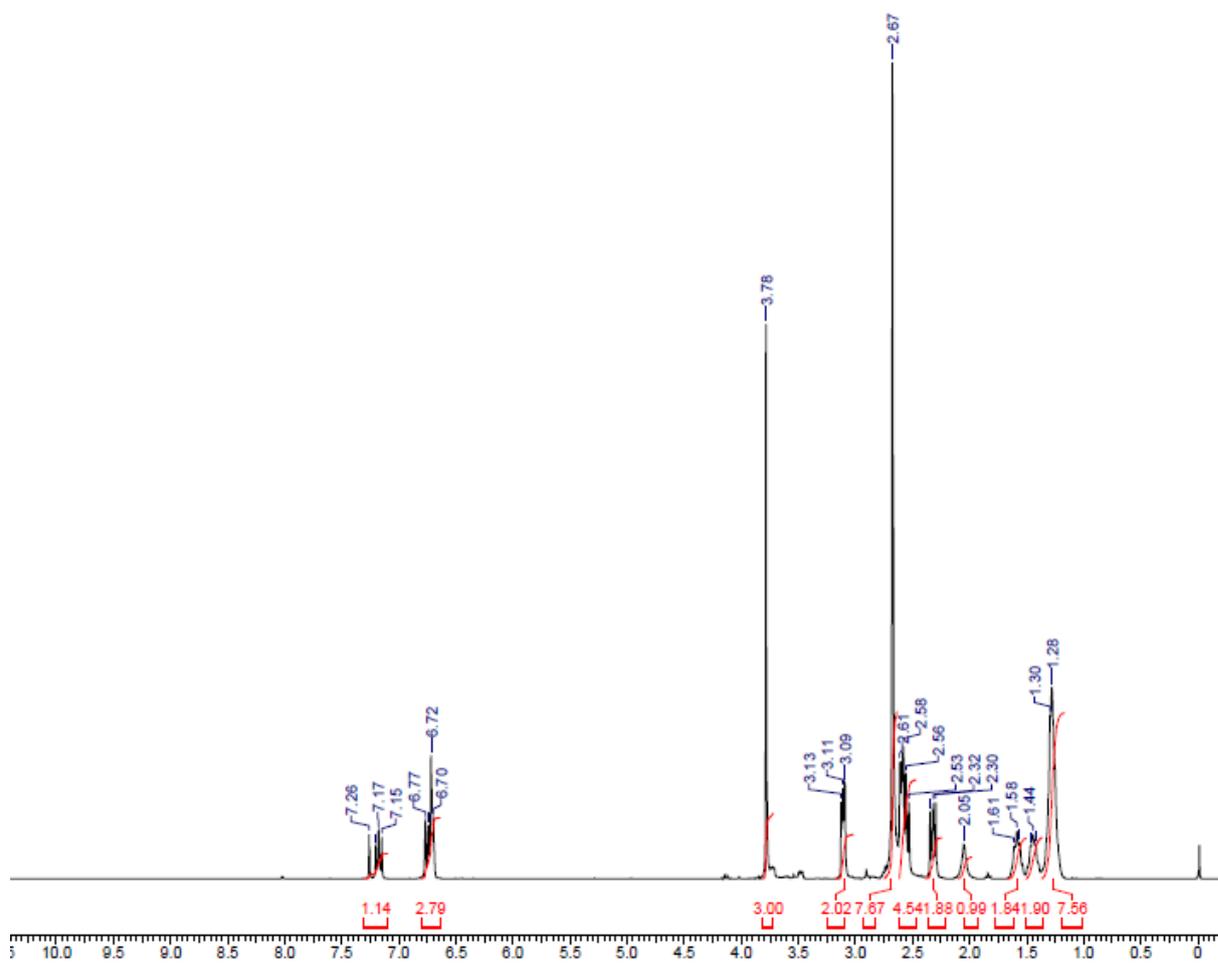
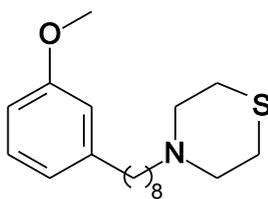
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT141 (50)

ANEXO 16

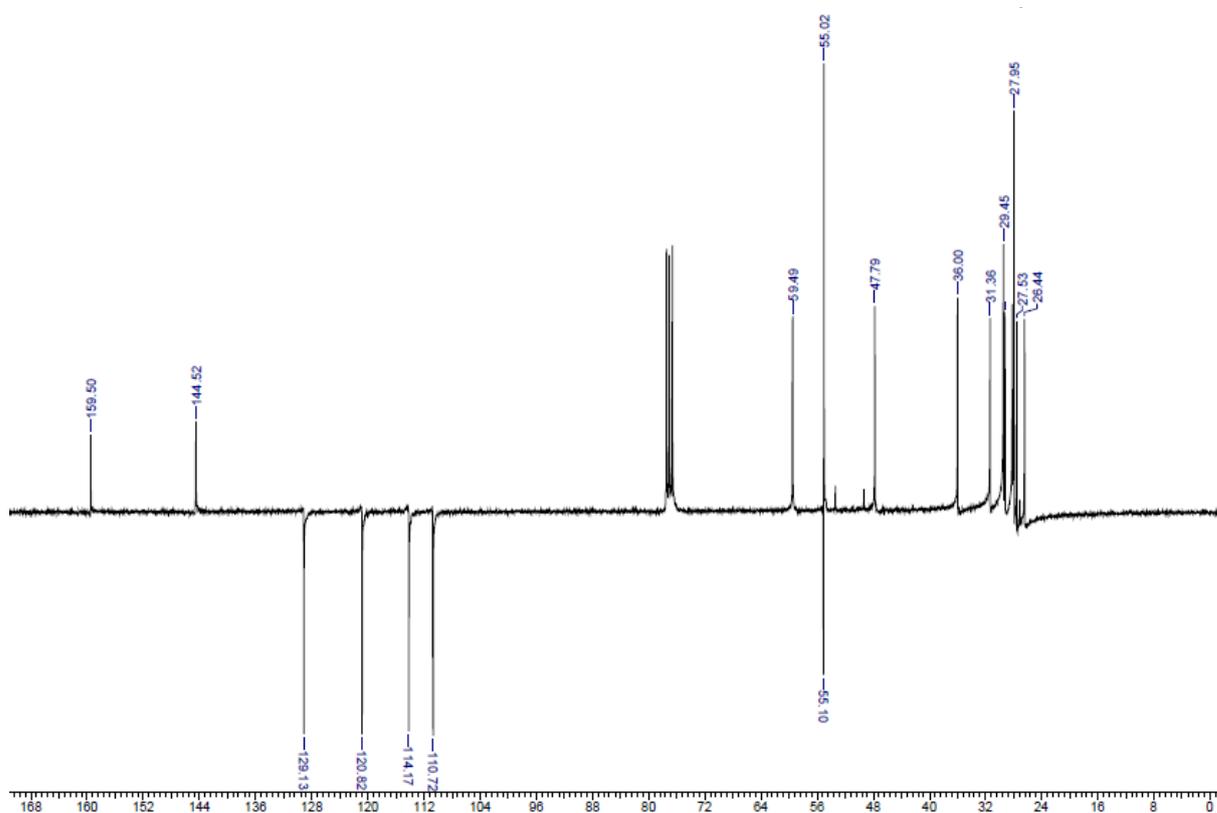
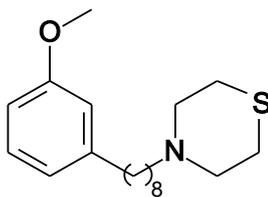


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT142 (51)

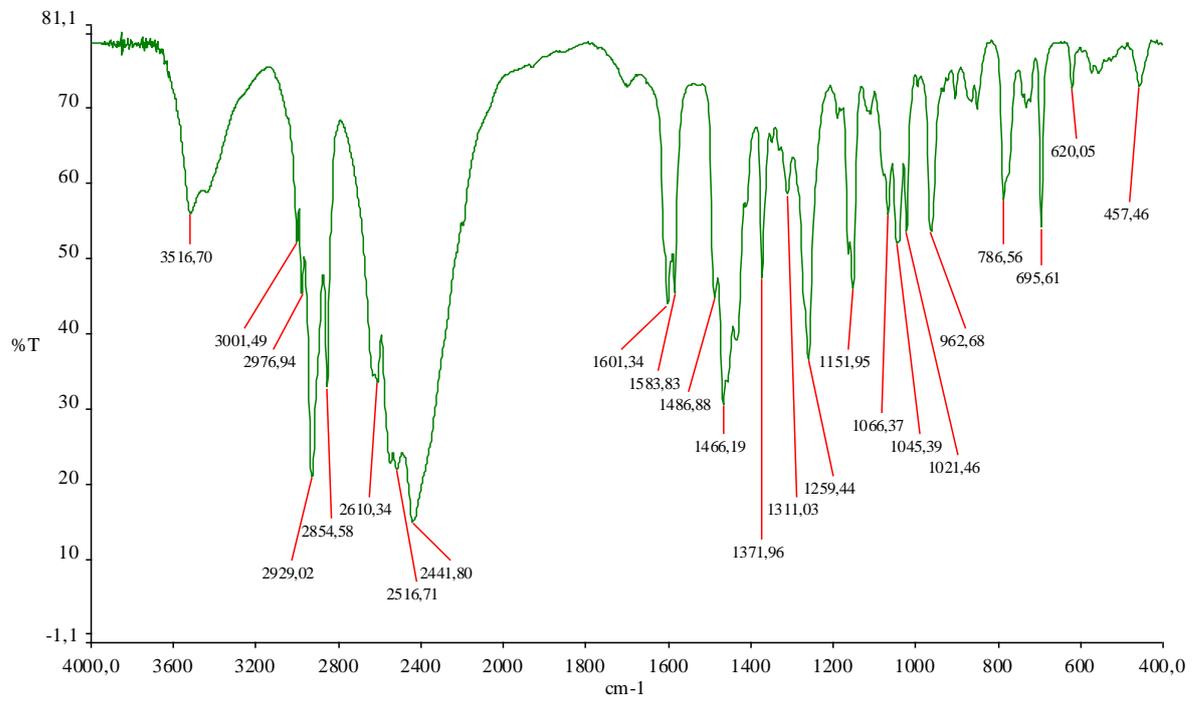
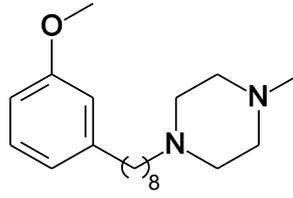
ANEXO 17

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT142 (51)

ANEXO 18

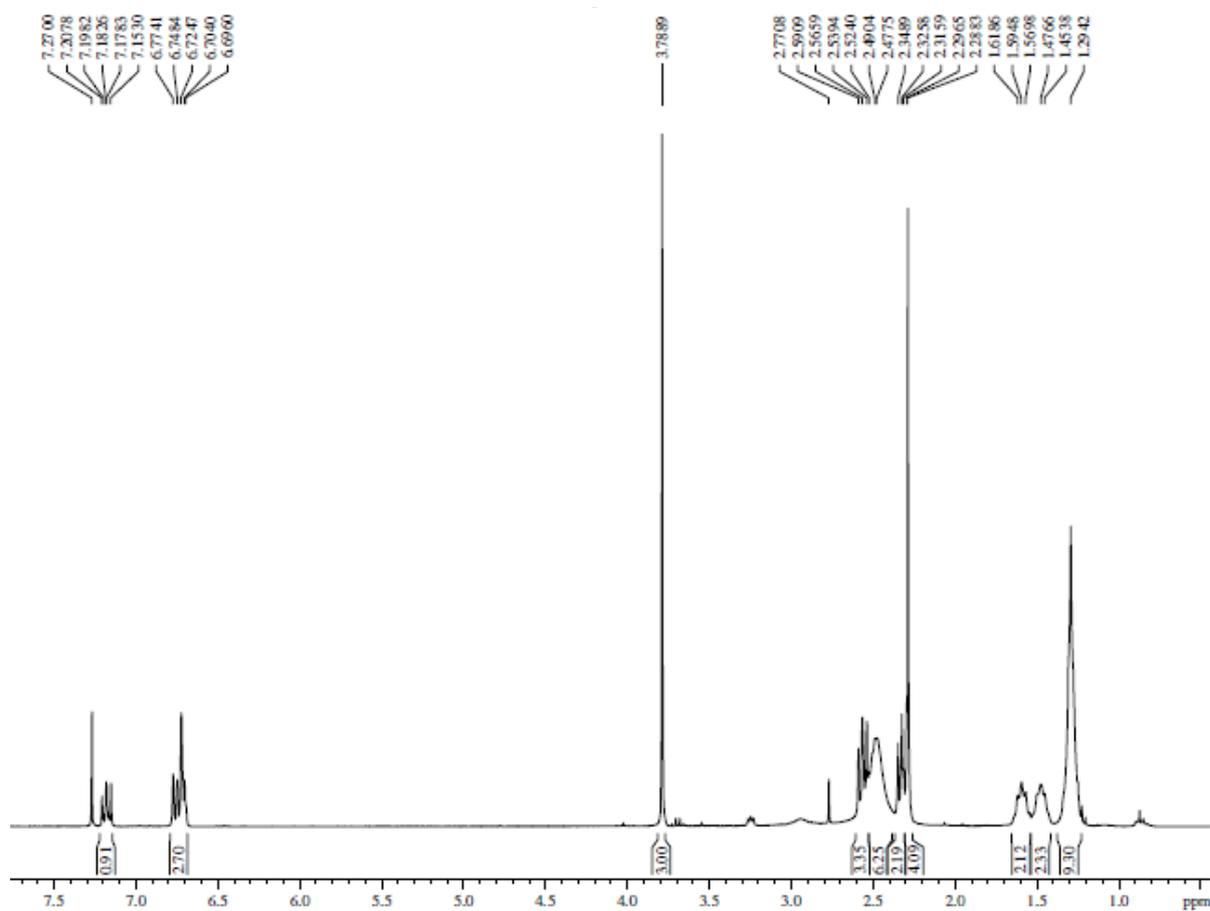
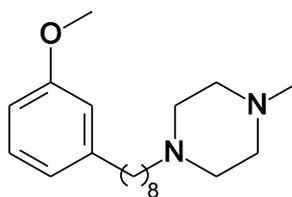
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT142 (51)

ANEXO 19

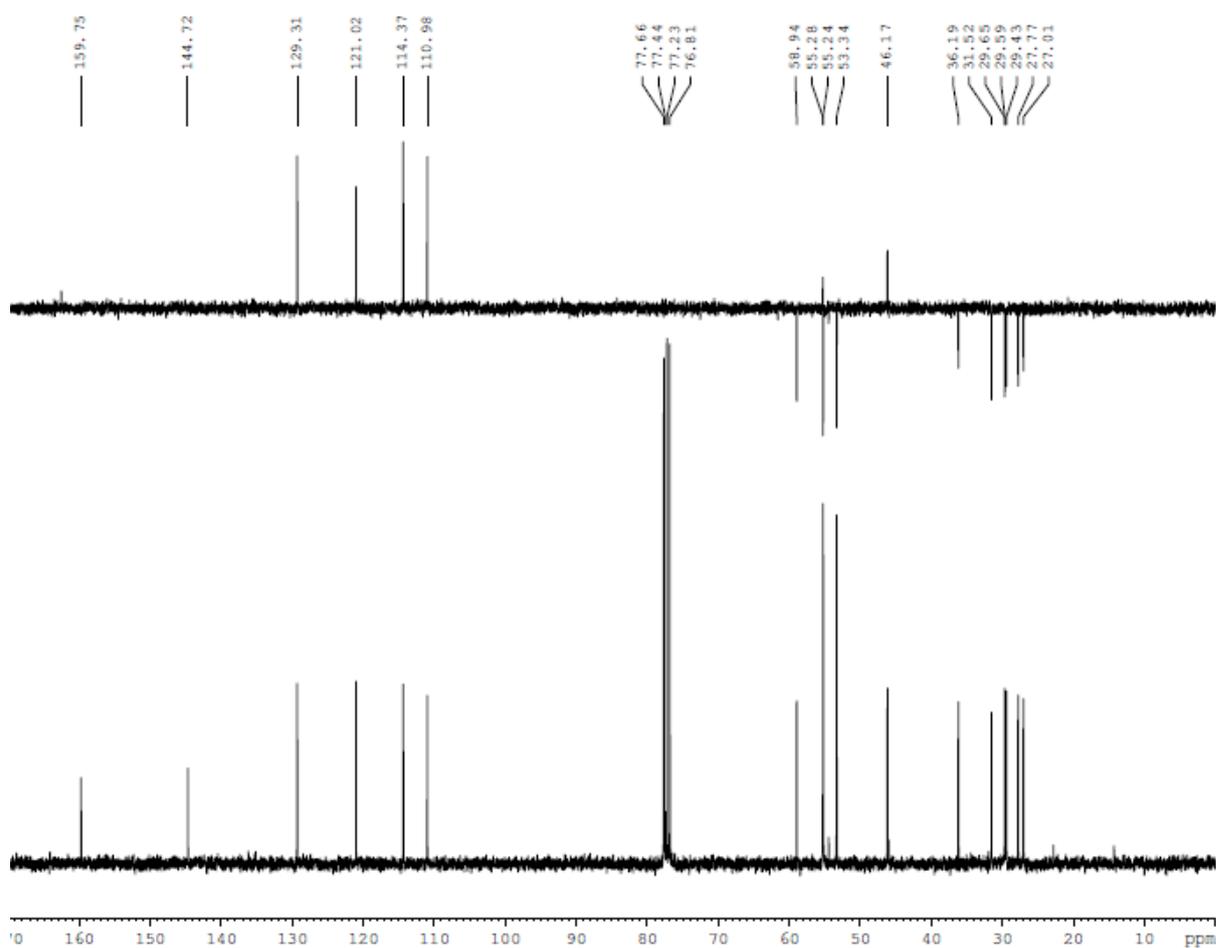
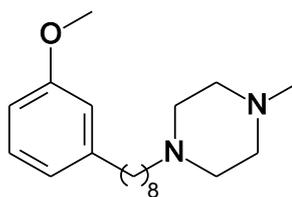


Espectro no Infravermelho (ν cm¹, KBr) – LDT143 (52)

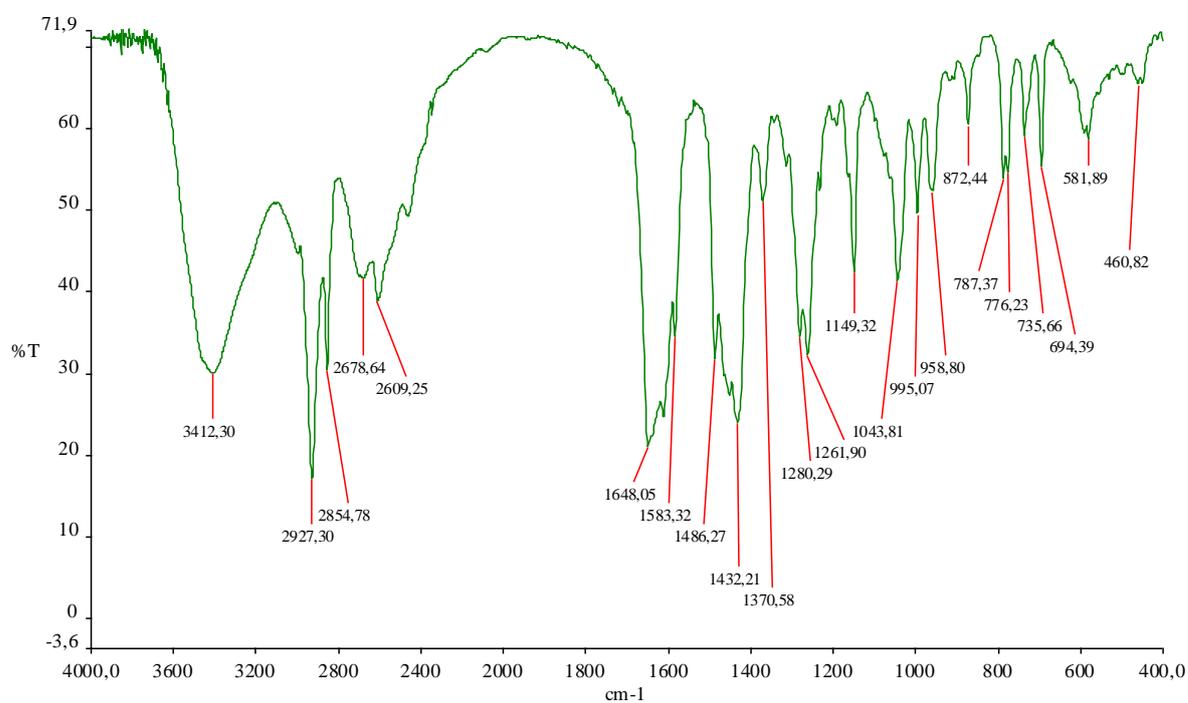
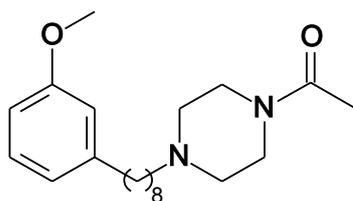
ANEXO 20

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT143 (52)

ANEXO 21

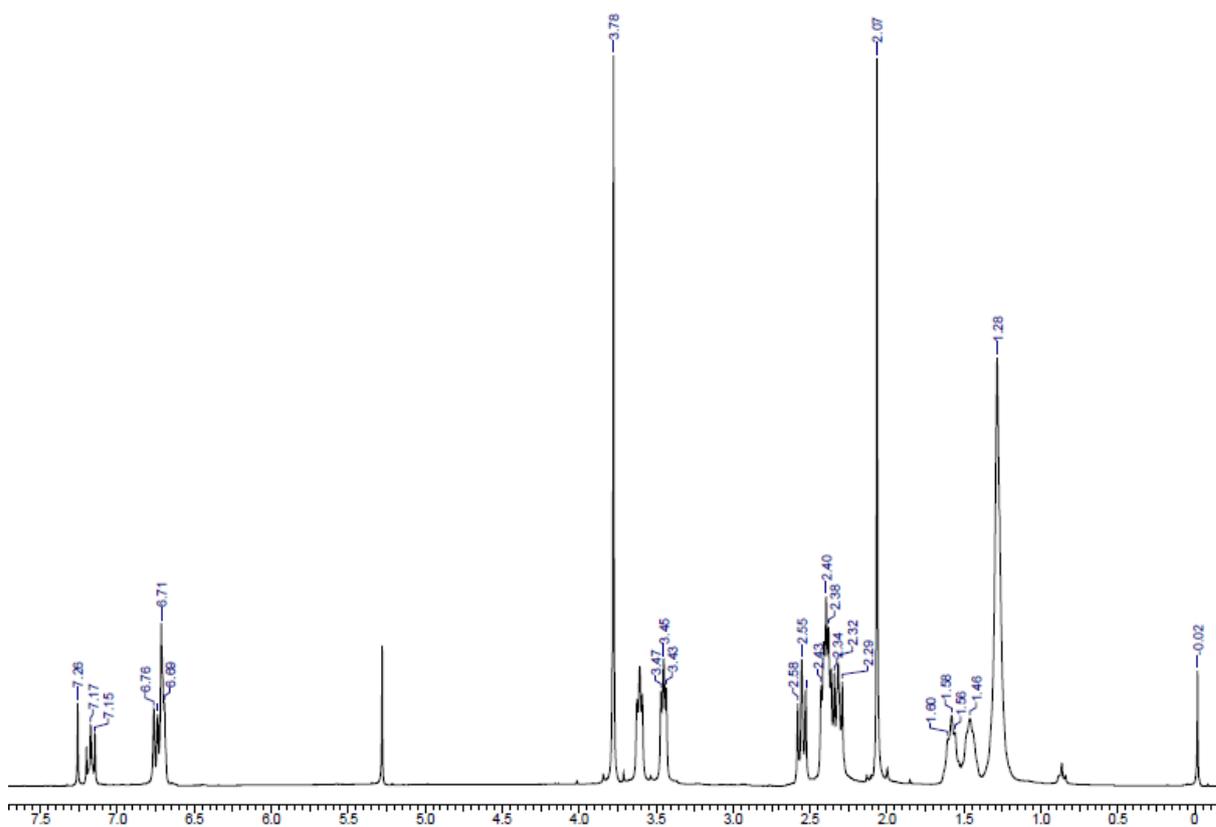
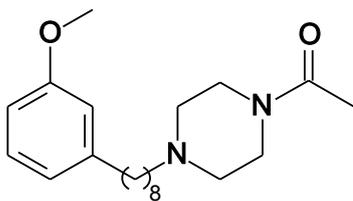
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT143 (52)

ANEXO 22

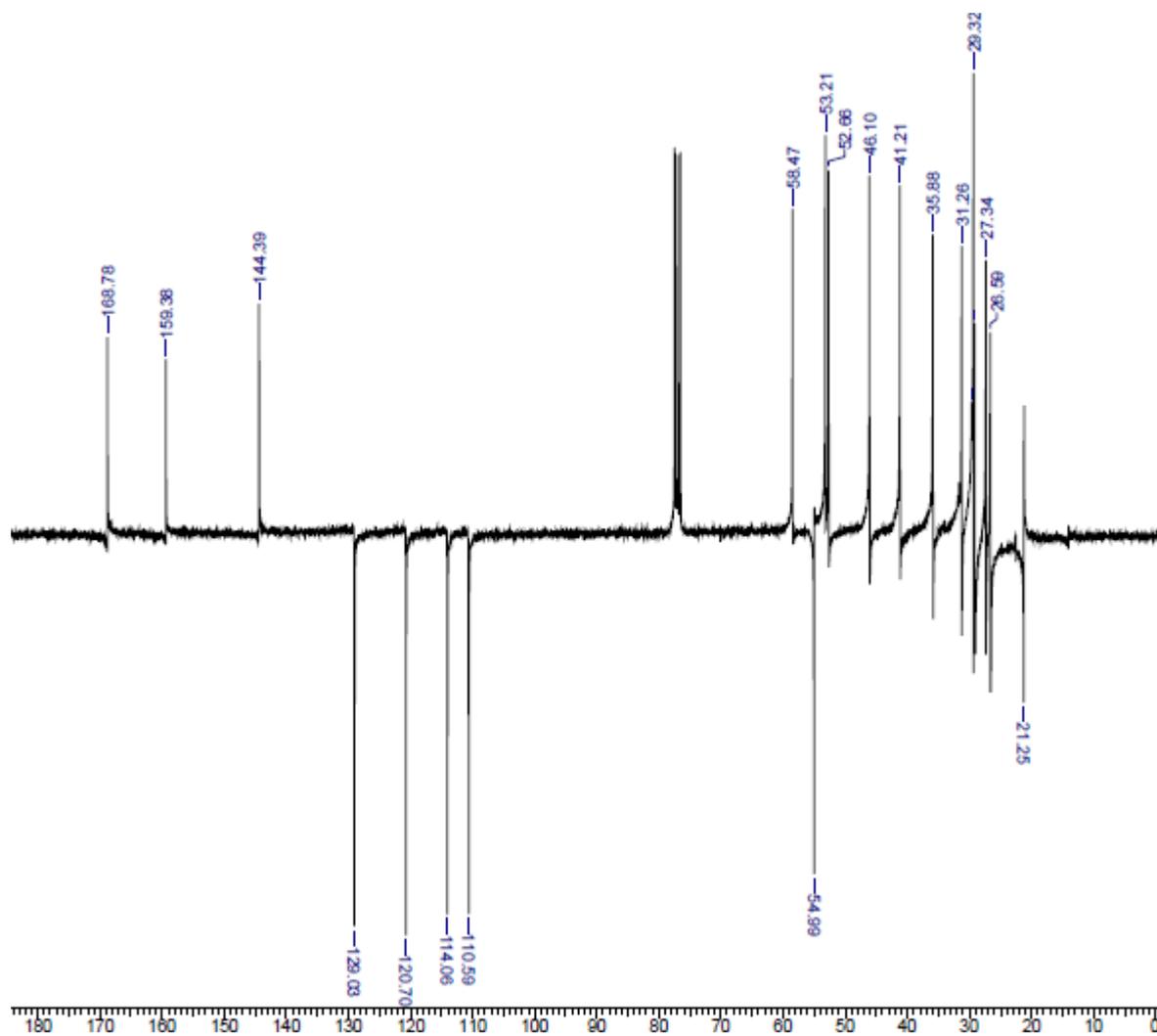
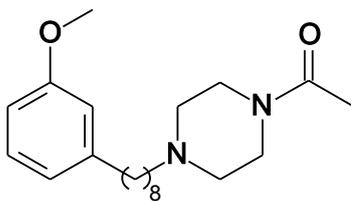


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT145 (53)

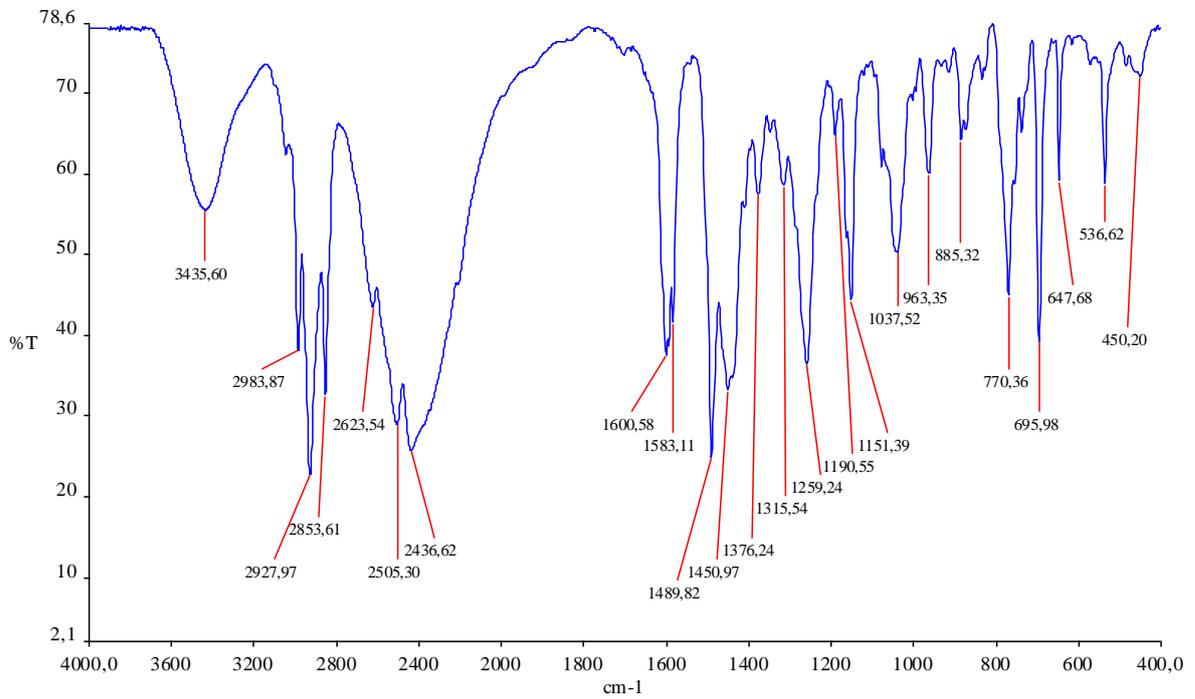
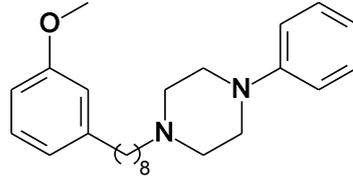
ANEXO 23

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT145 (53)

ANEXO 24

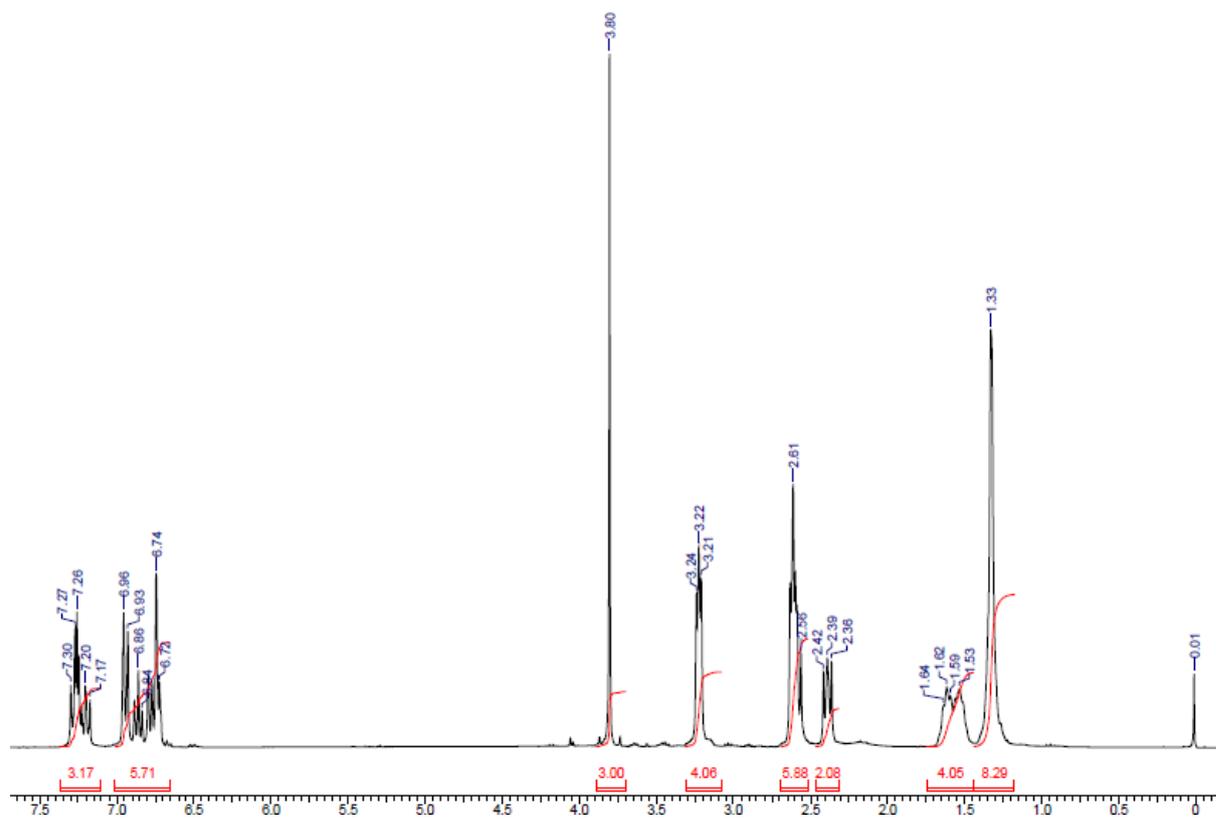
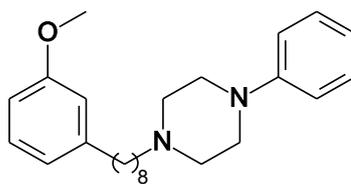
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT145 (53)

ANEXO 25

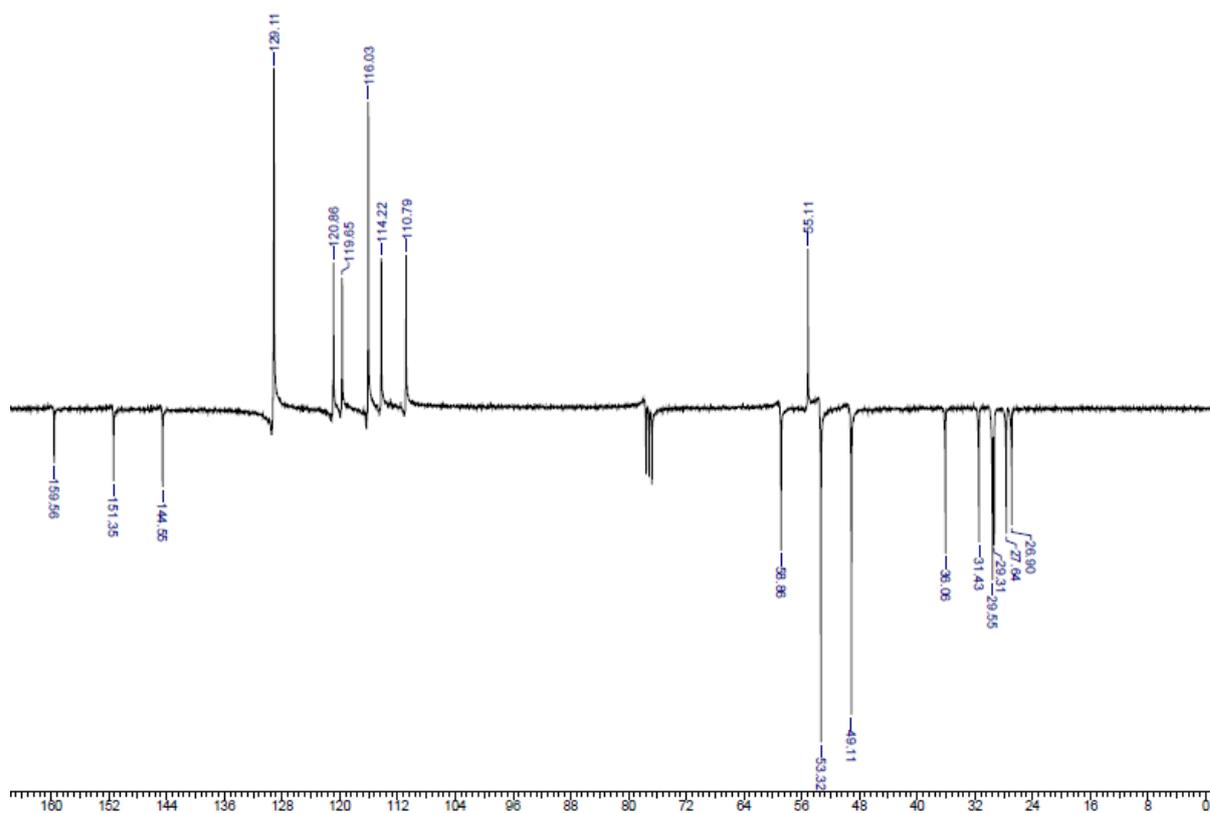
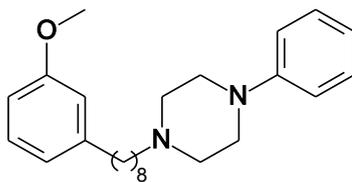


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT147 (54)

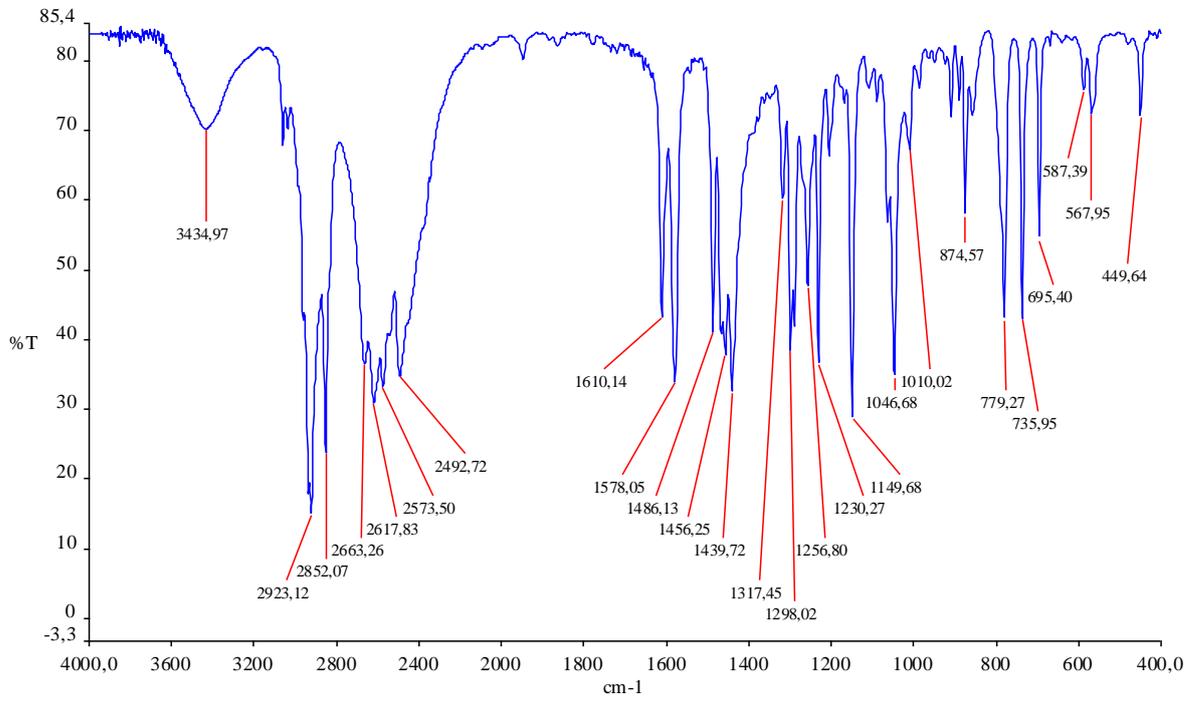
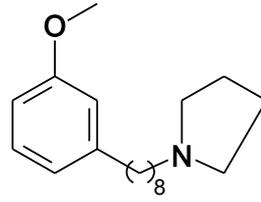
ANEXO 26

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT147 (54)

ANEXO 27

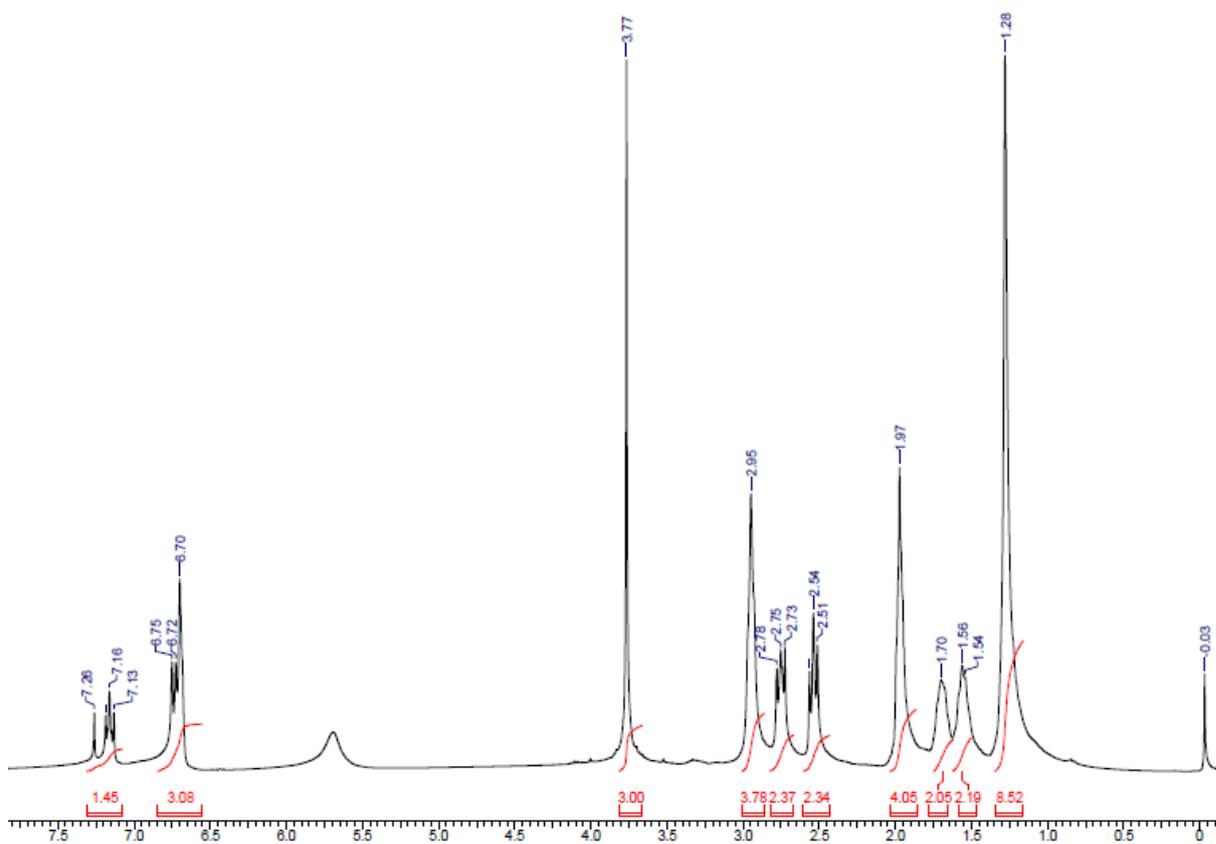
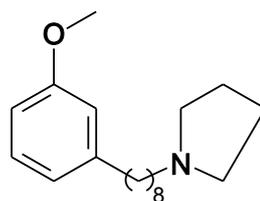
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT147 (54)

ANEXO 28

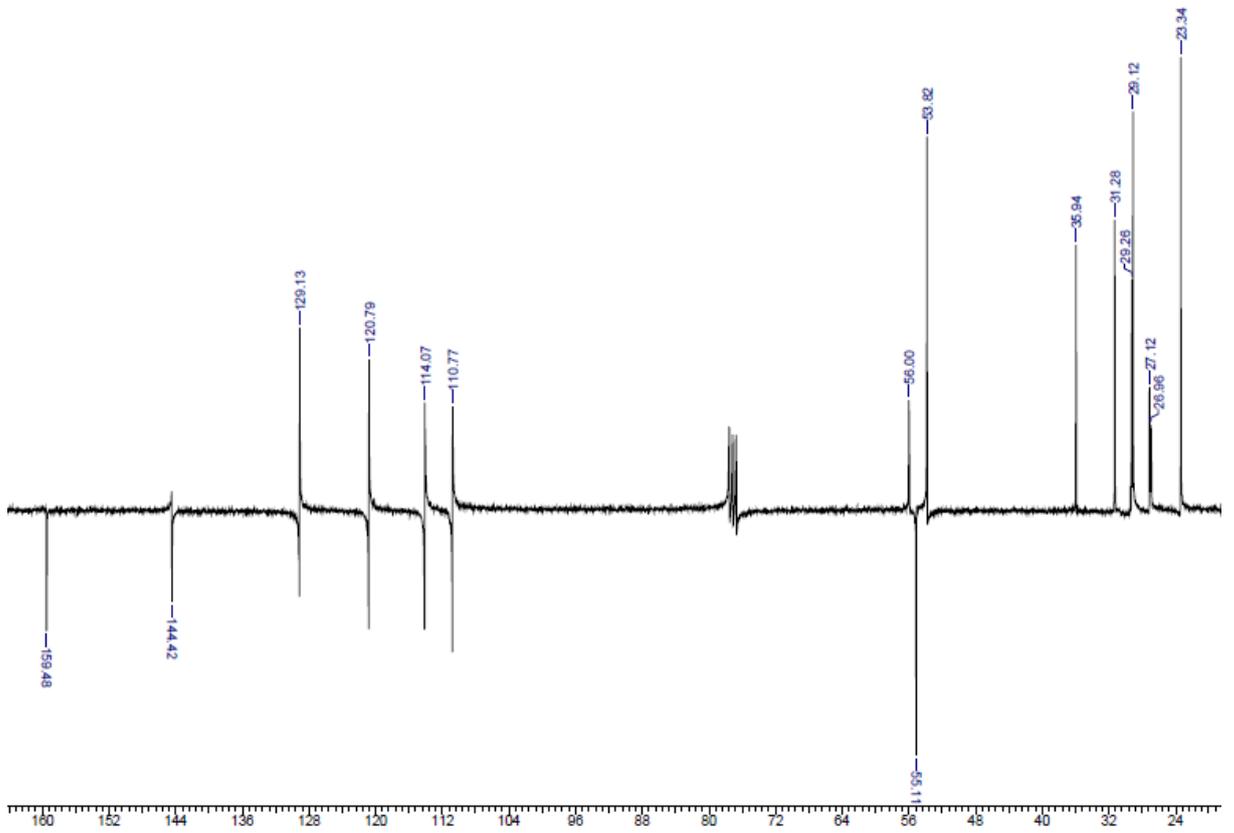
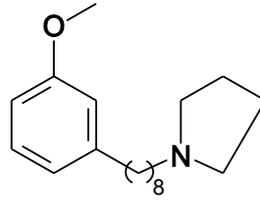


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT148 (55)

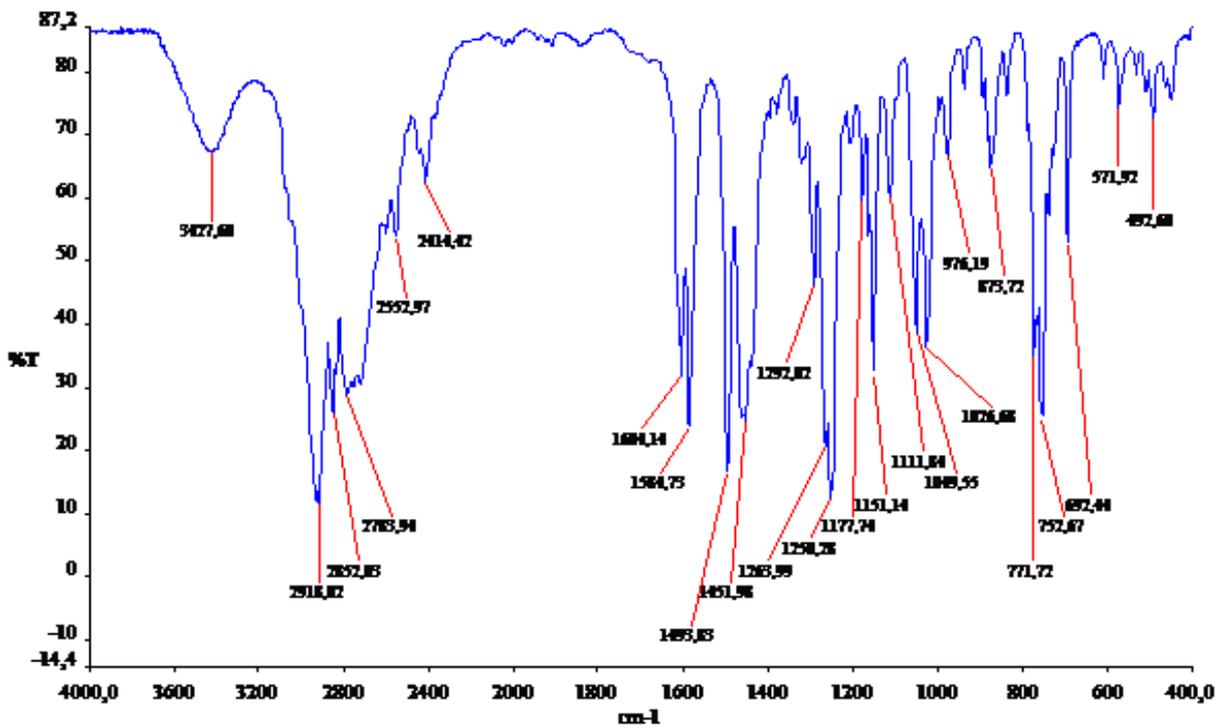
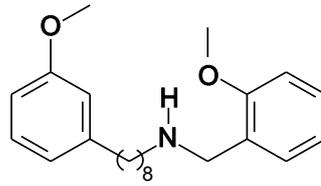
ANEXO 29

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT148 (55)

ANEXO 30

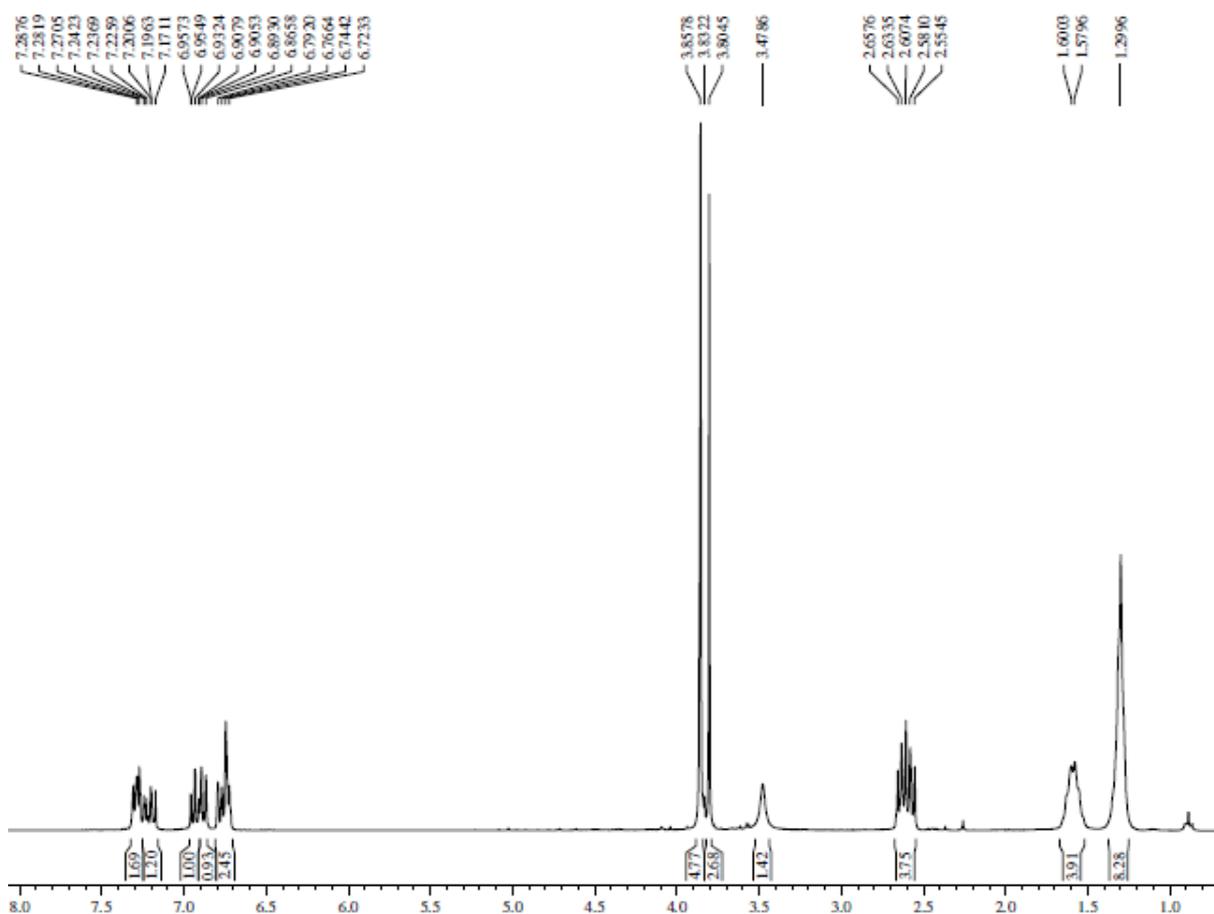
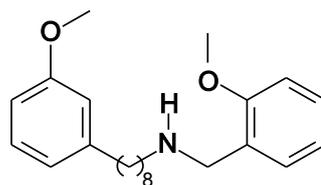
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT148 (55)

ANEXO 31

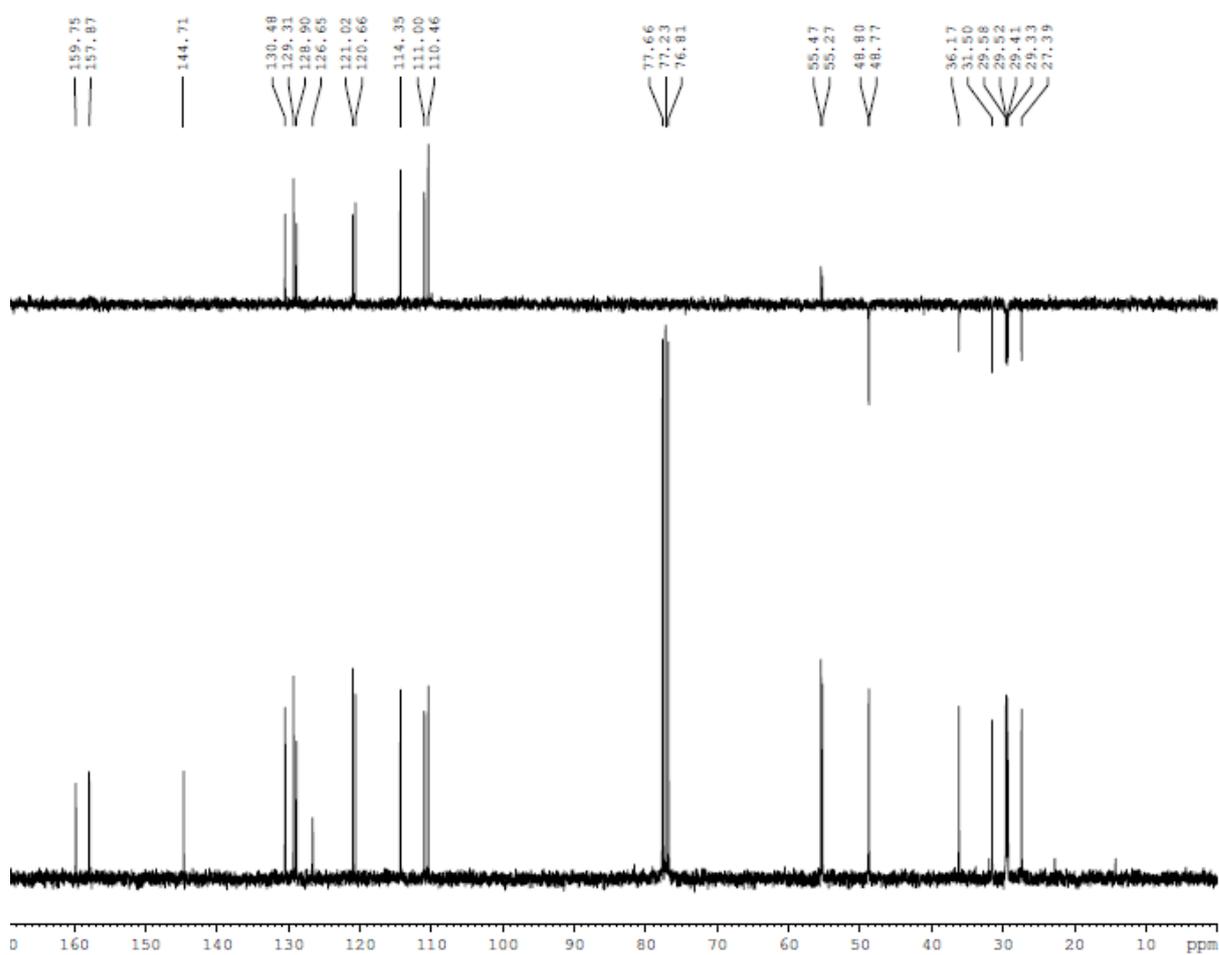
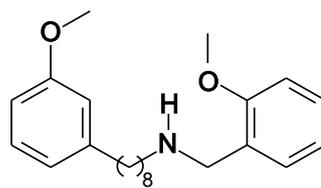


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT167 (56)

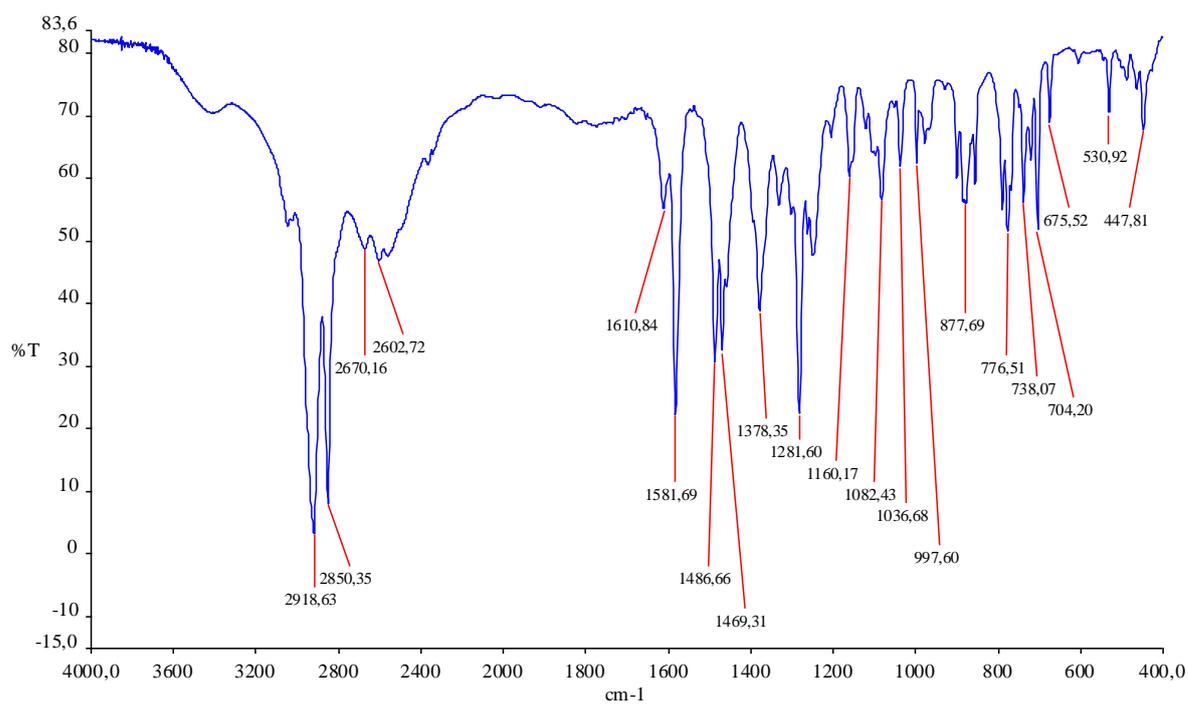
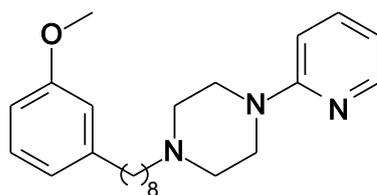
ANEXO 32

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT167 (56)

ANEXO 33

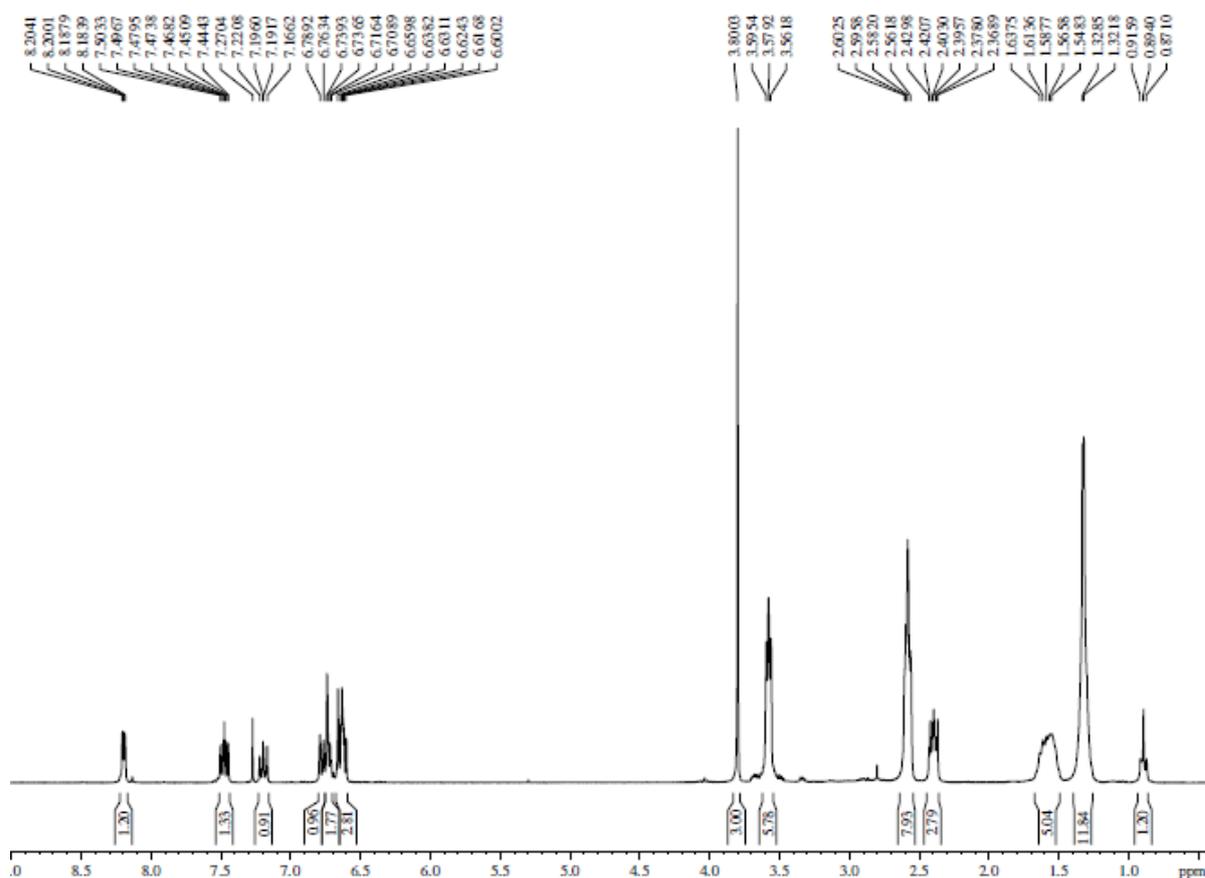
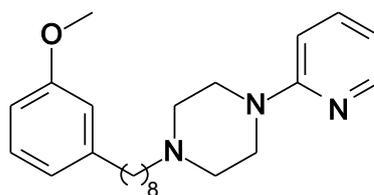
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl₃) – LDT167 (56)

ANEXO 34



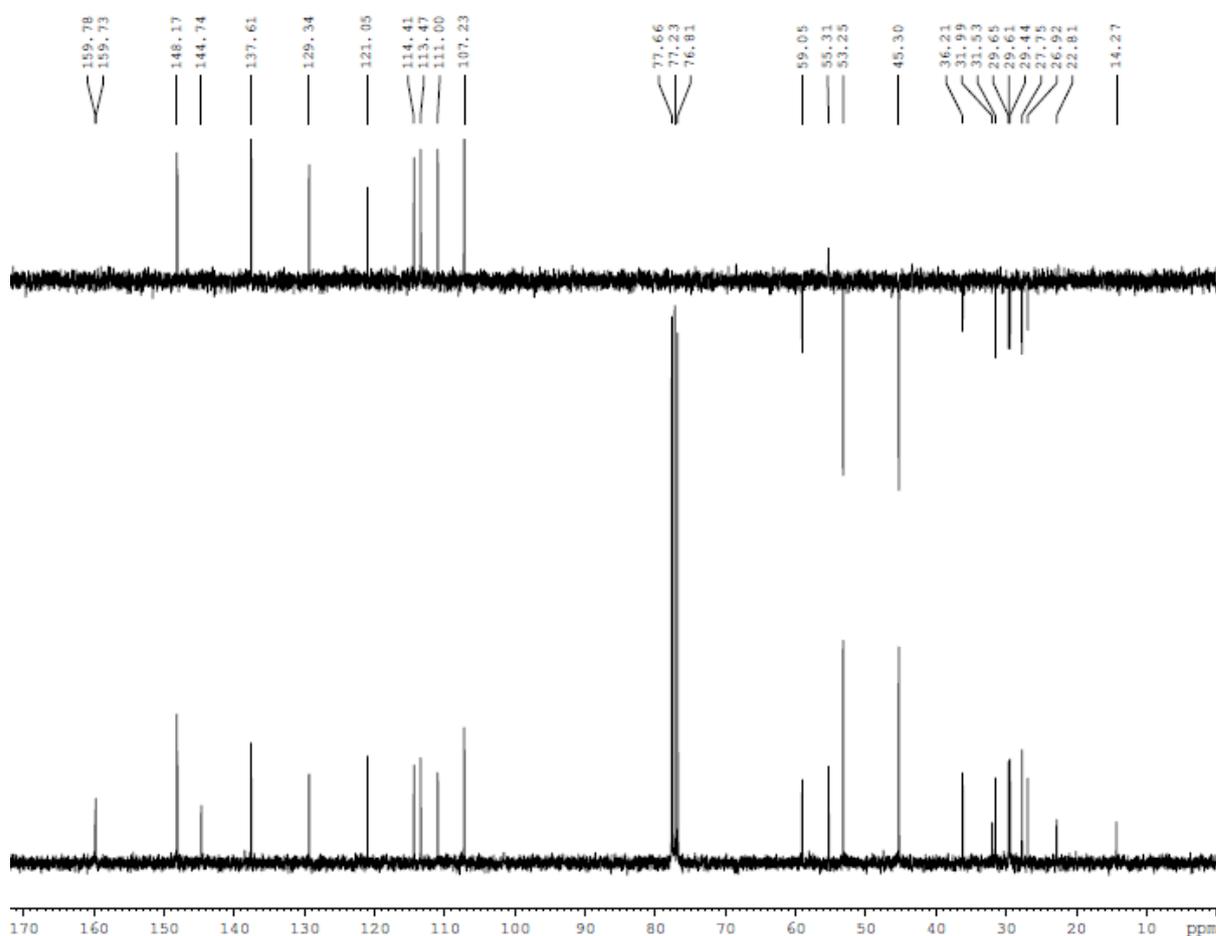
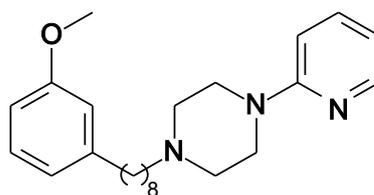
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT168 (57)

ANEXO 35

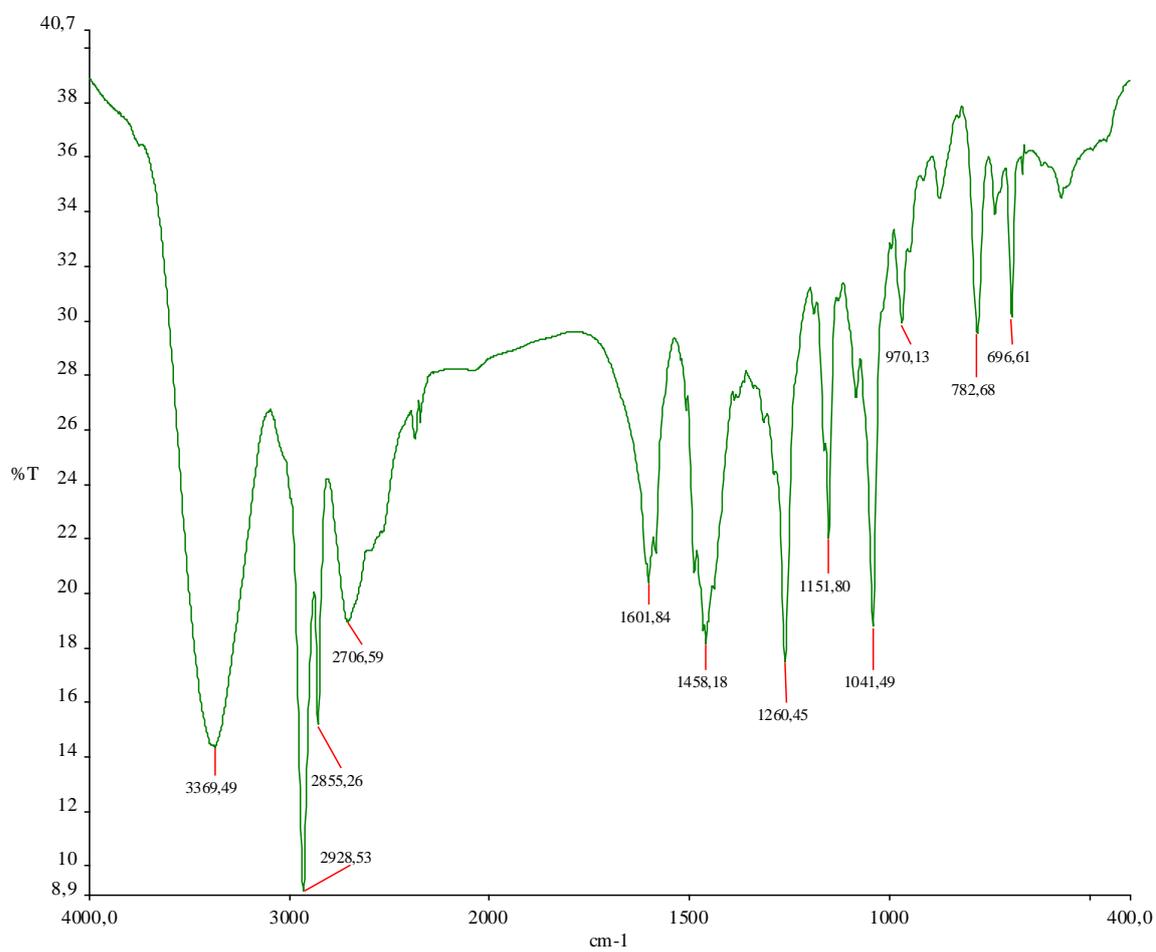
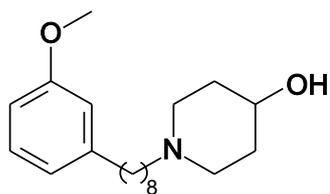


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT168 (57)

ANEXO 36

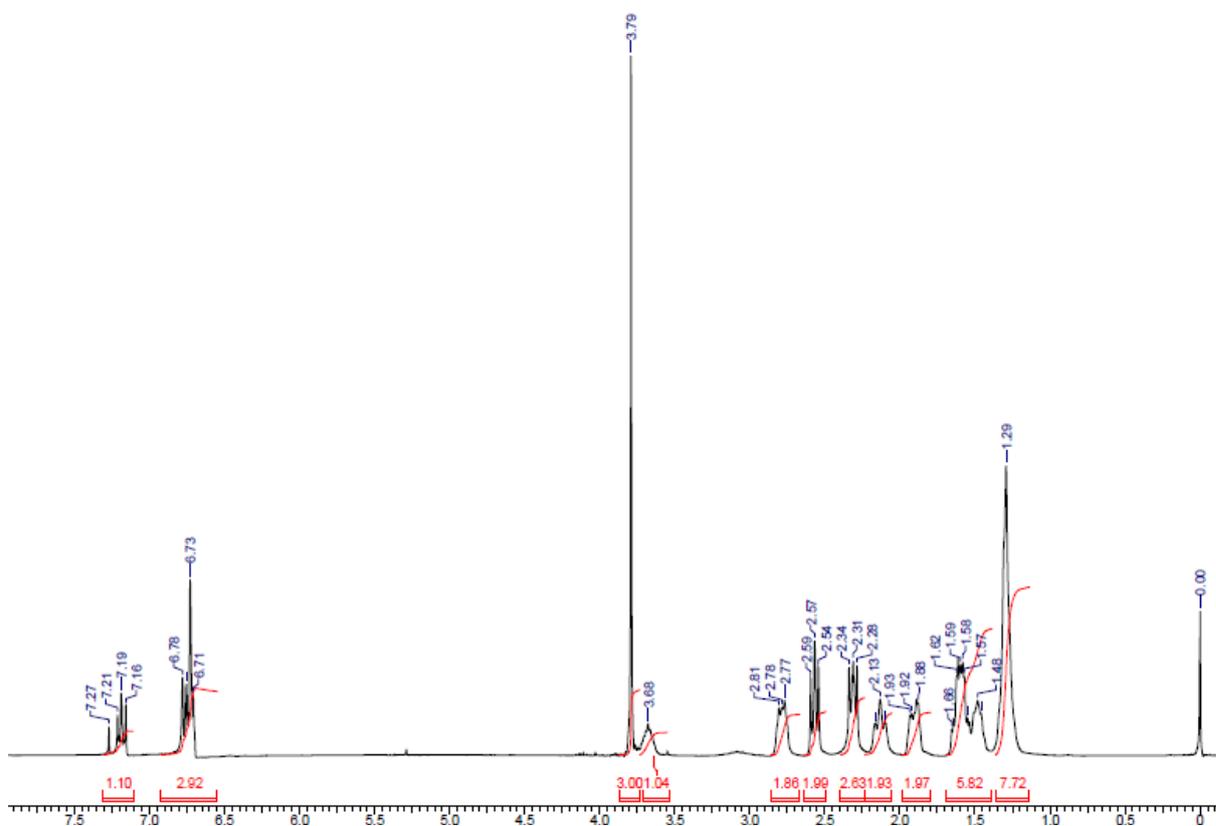
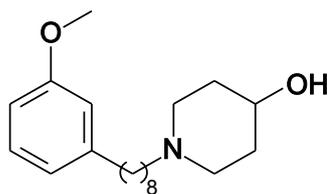
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT168 (57)

ANEXO 37

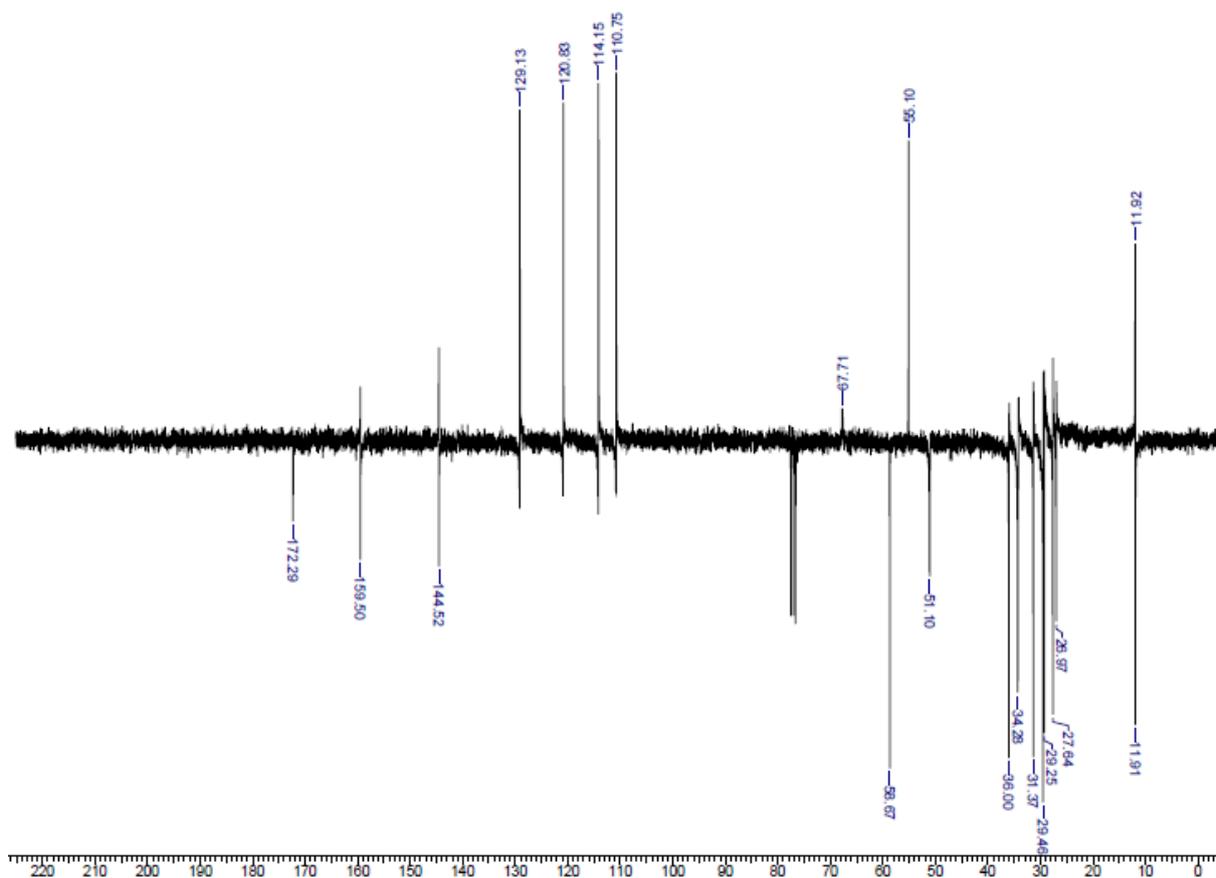
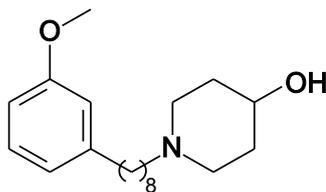


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT241 (58)

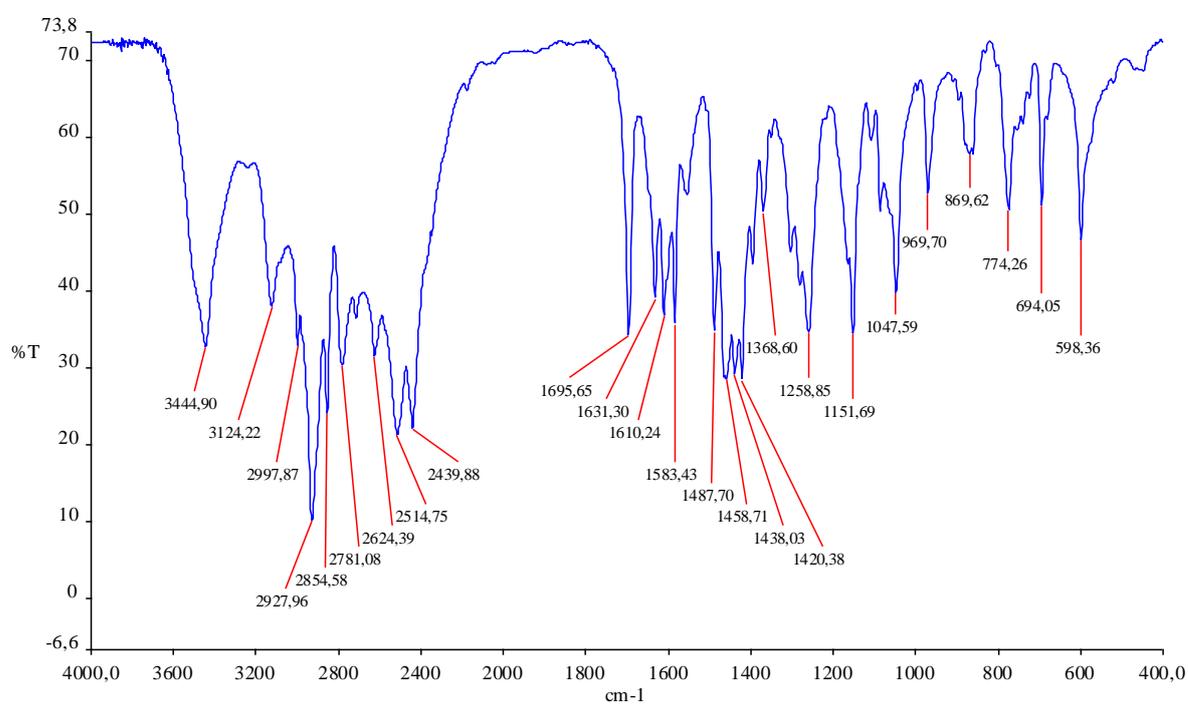
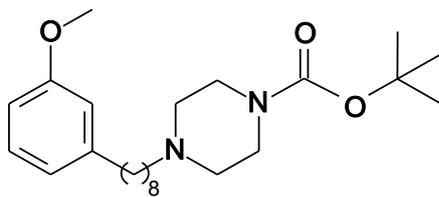
ANEXO 38

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT241 (58)

ANEXO 39

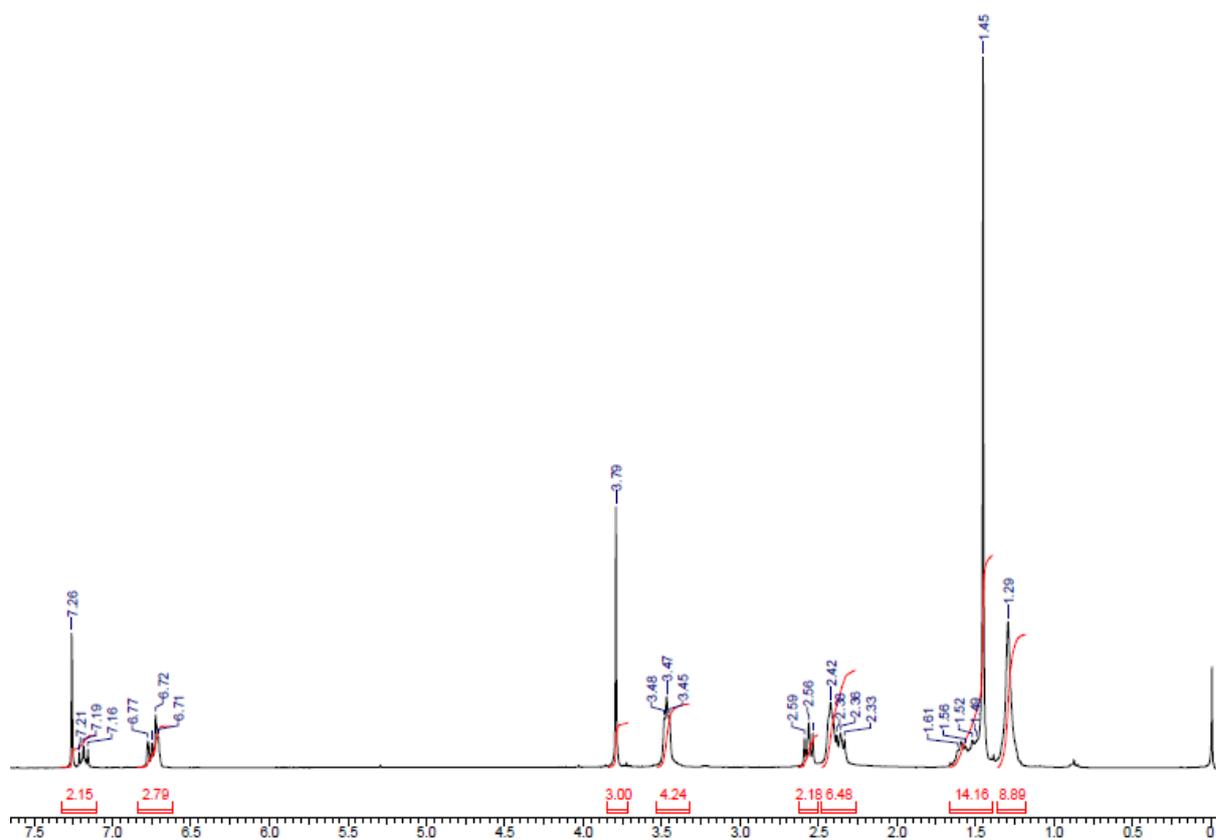
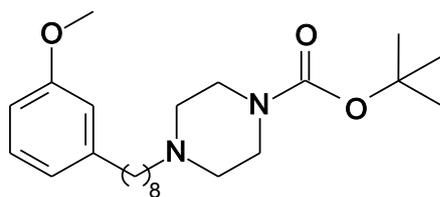
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT241 (58)

ANEXO 40

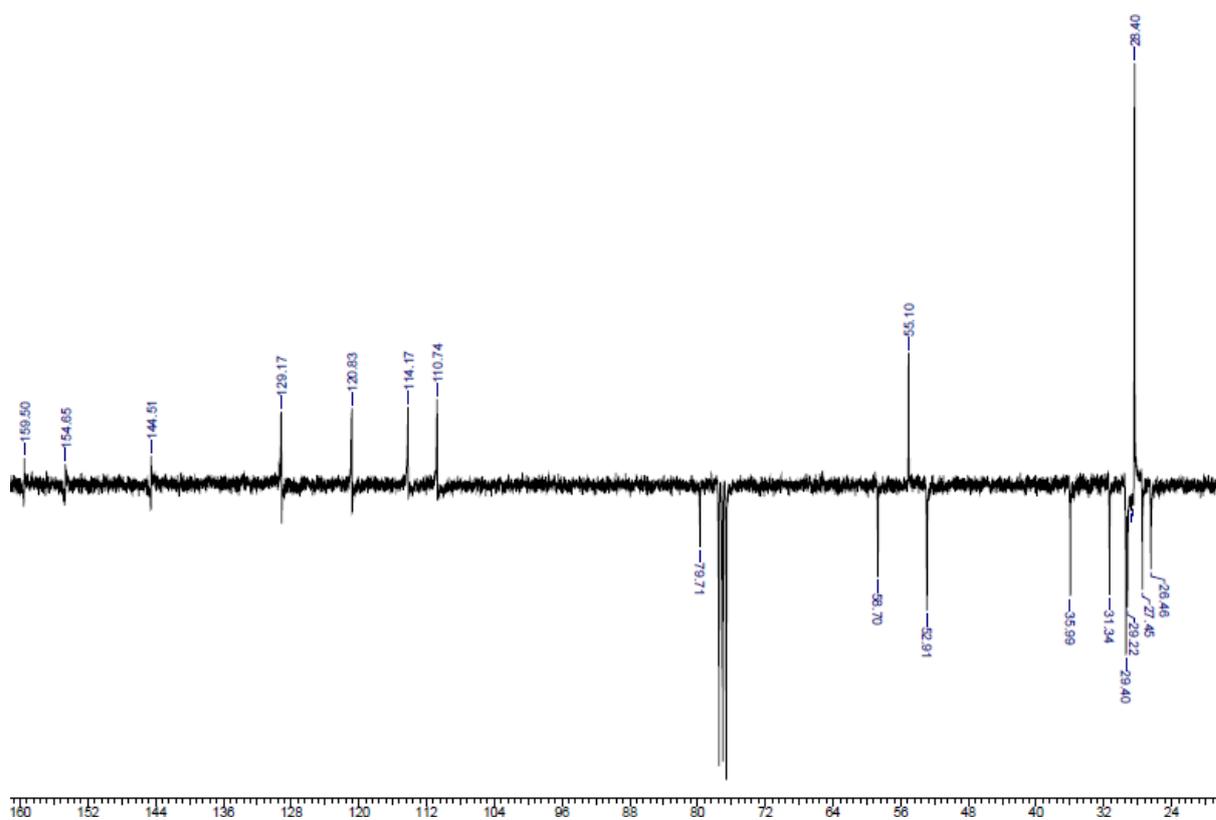
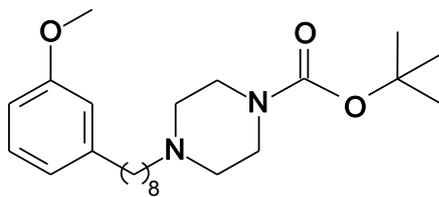


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT242 (59)

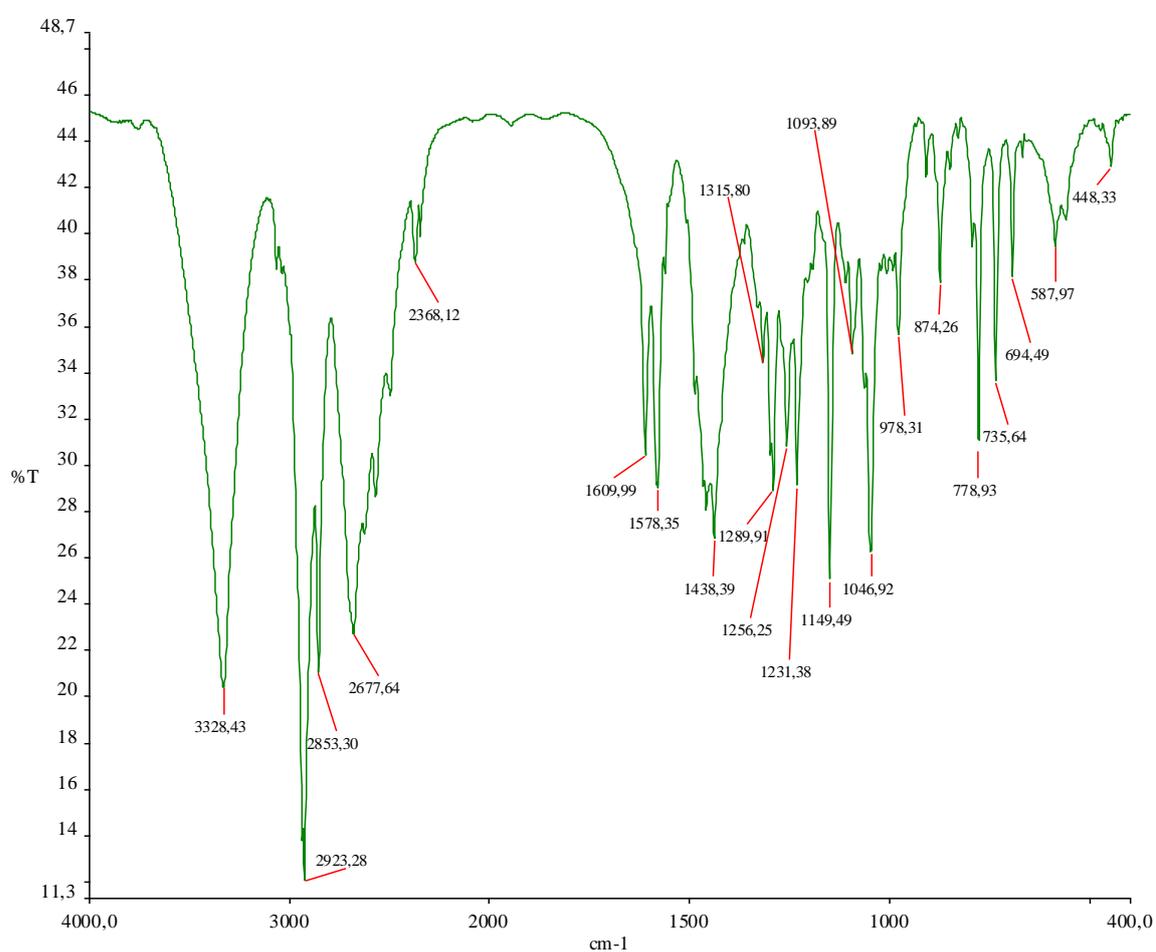
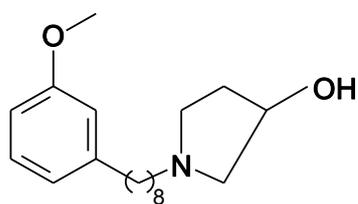
ANEXO 41

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT242 (59)

ANEXO 42

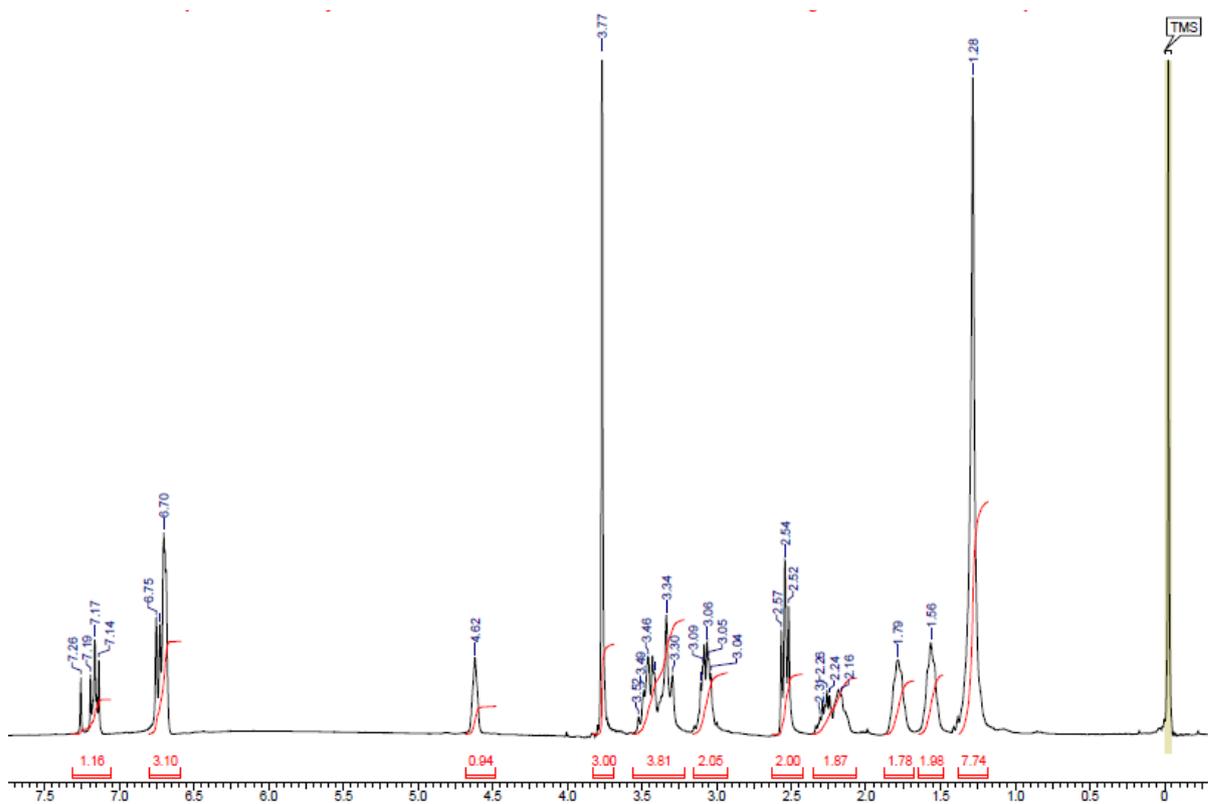
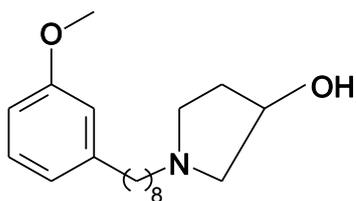
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT242 (59)

ANEXO 43

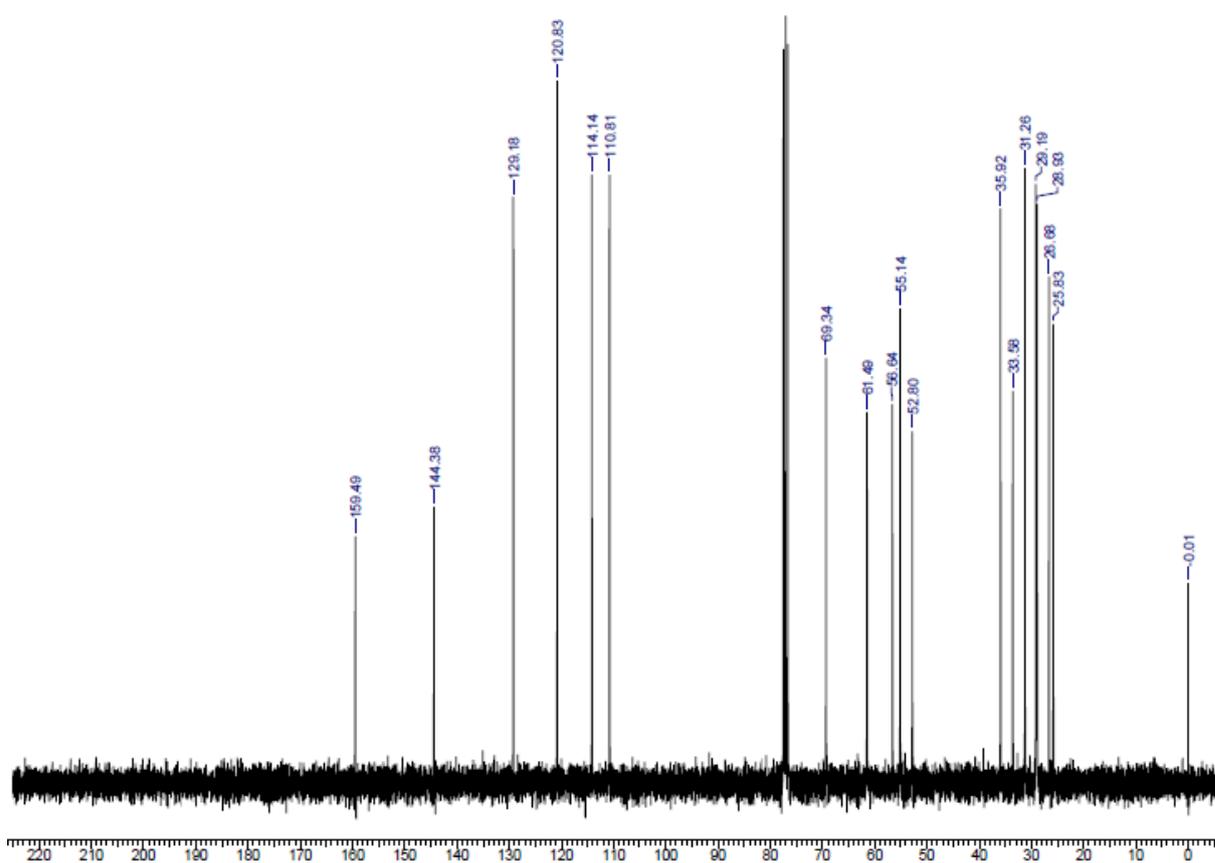
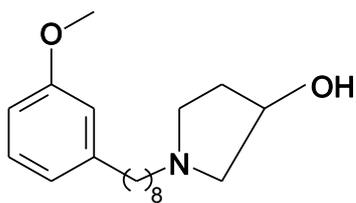


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT254 (60)

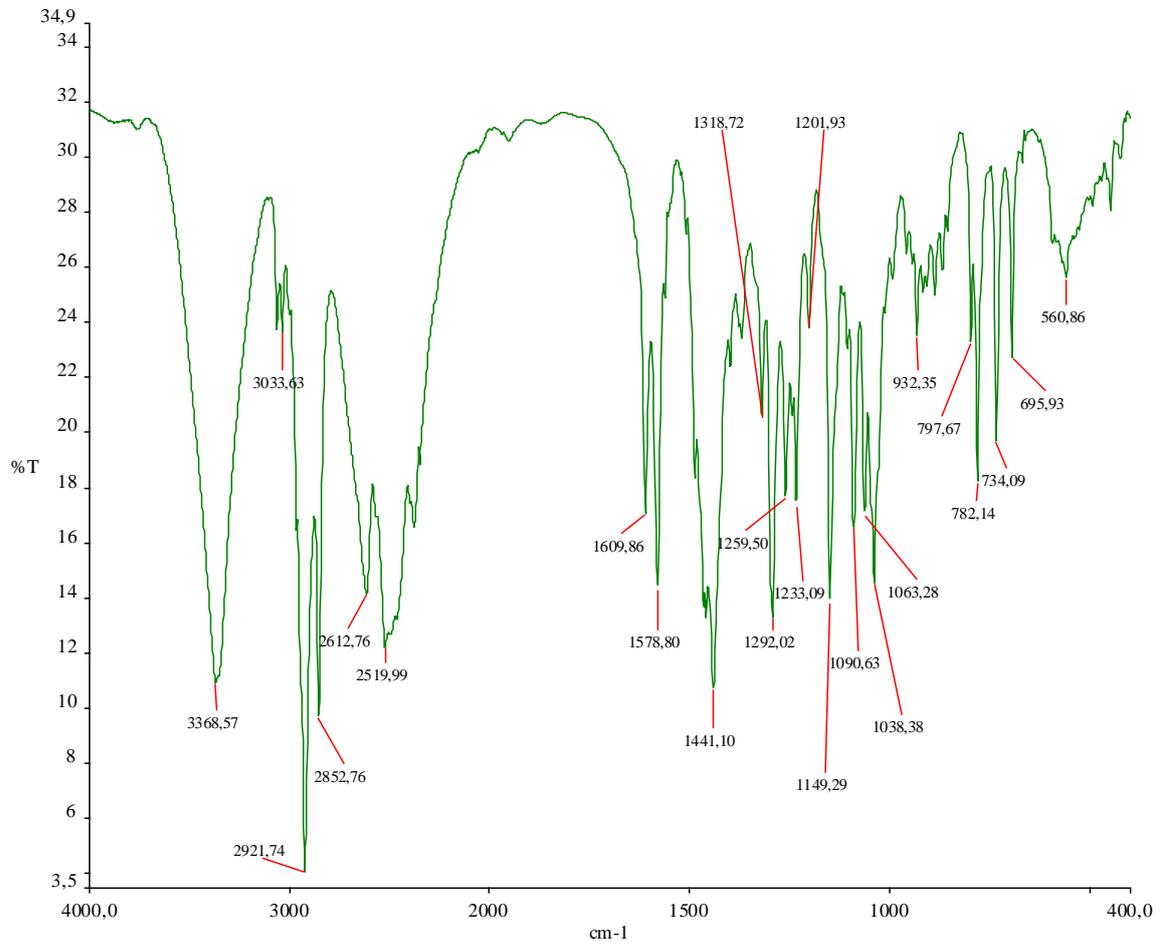
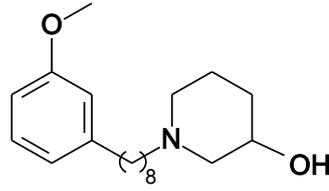
ANEXO 44

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT254 (60)

ANEXO 45

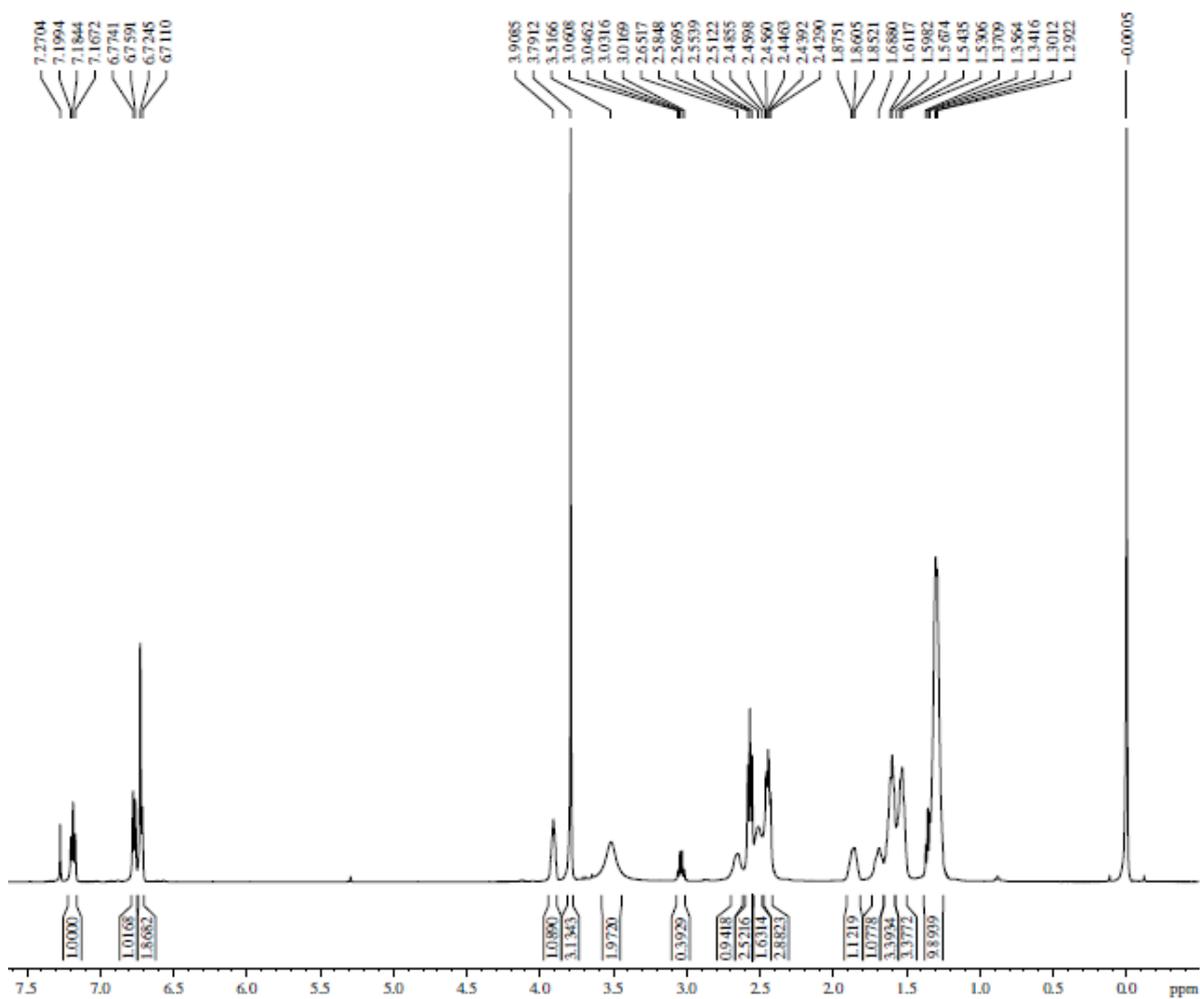
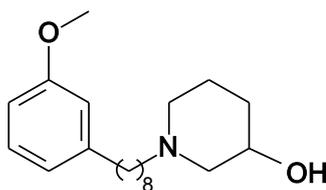
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT254 (60)

ANEXO 46



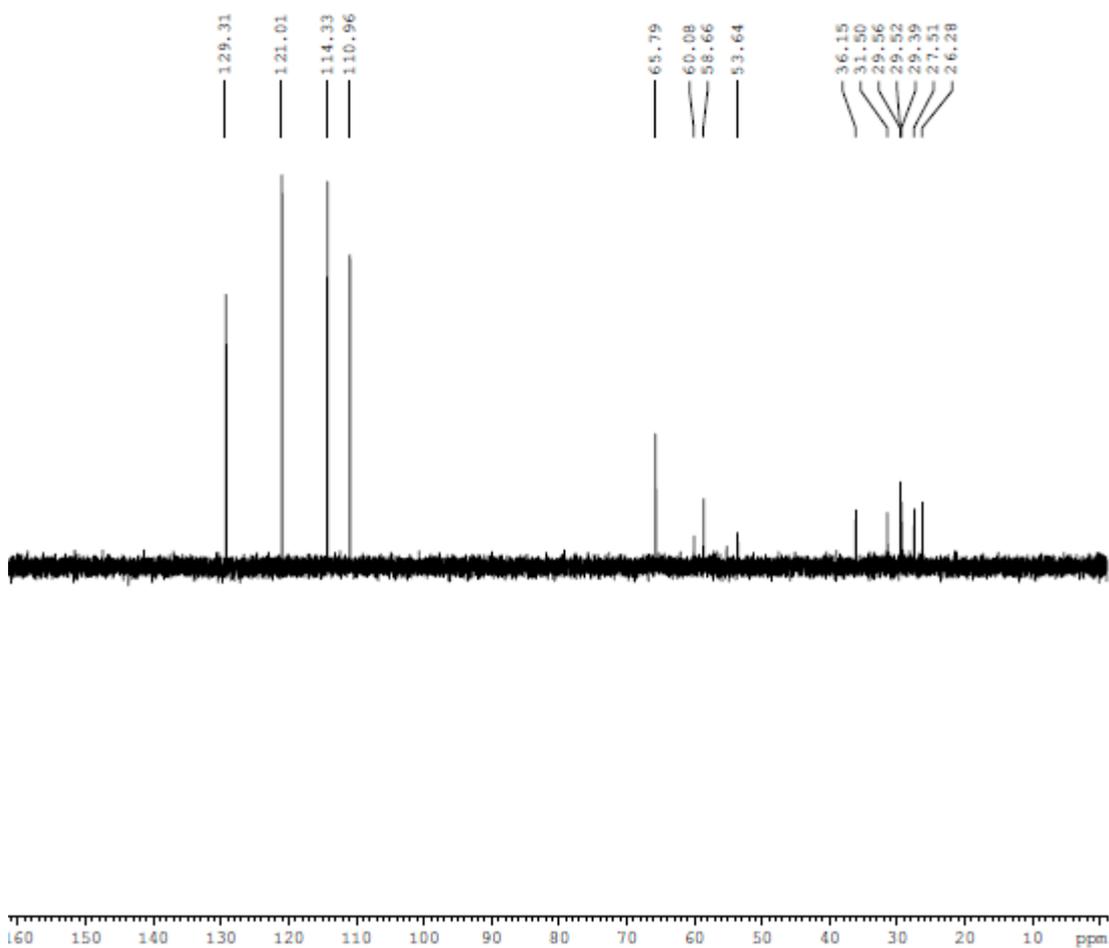
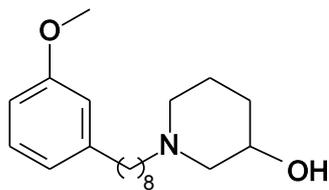
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT255 (61)

ANEXO 47

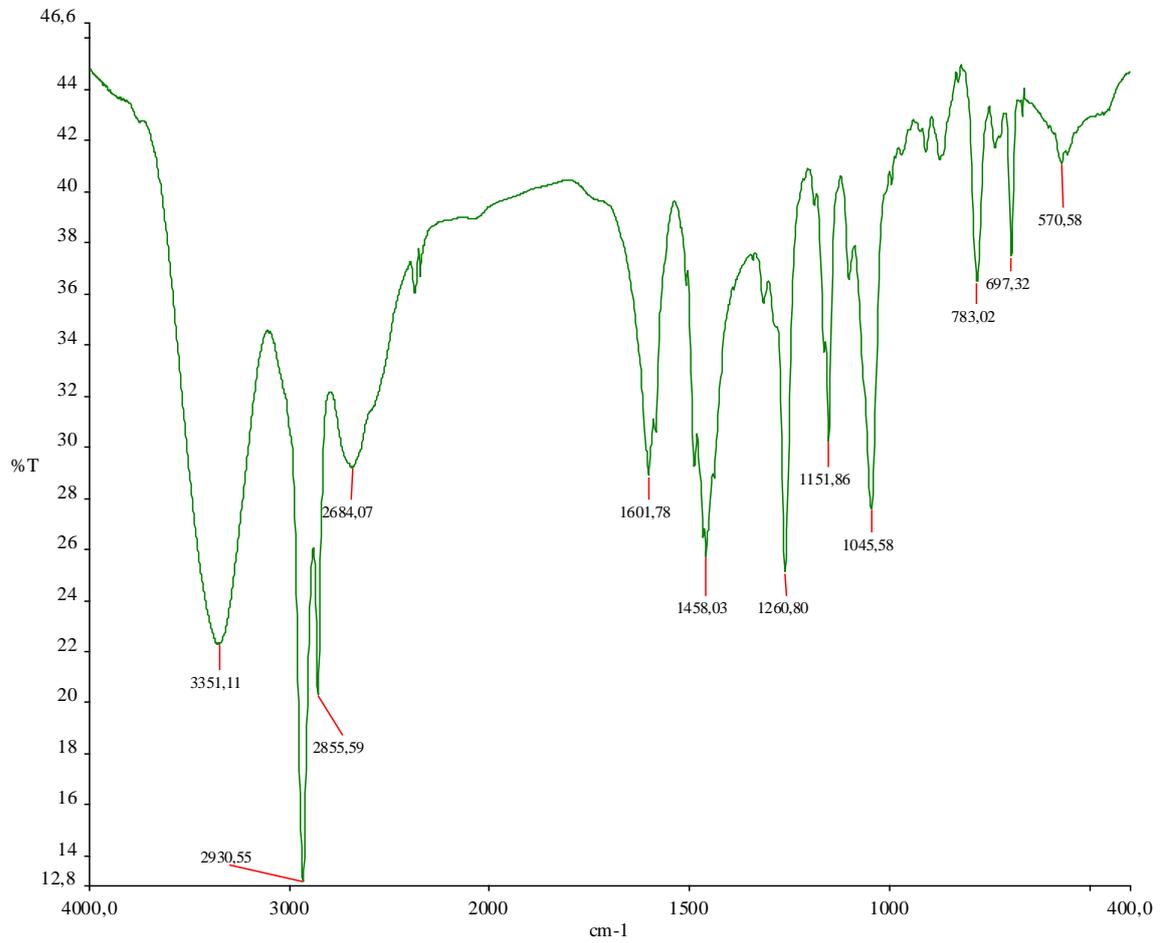
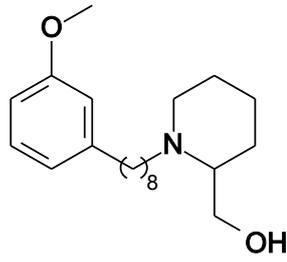


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT255 (61)

ANEXO 48

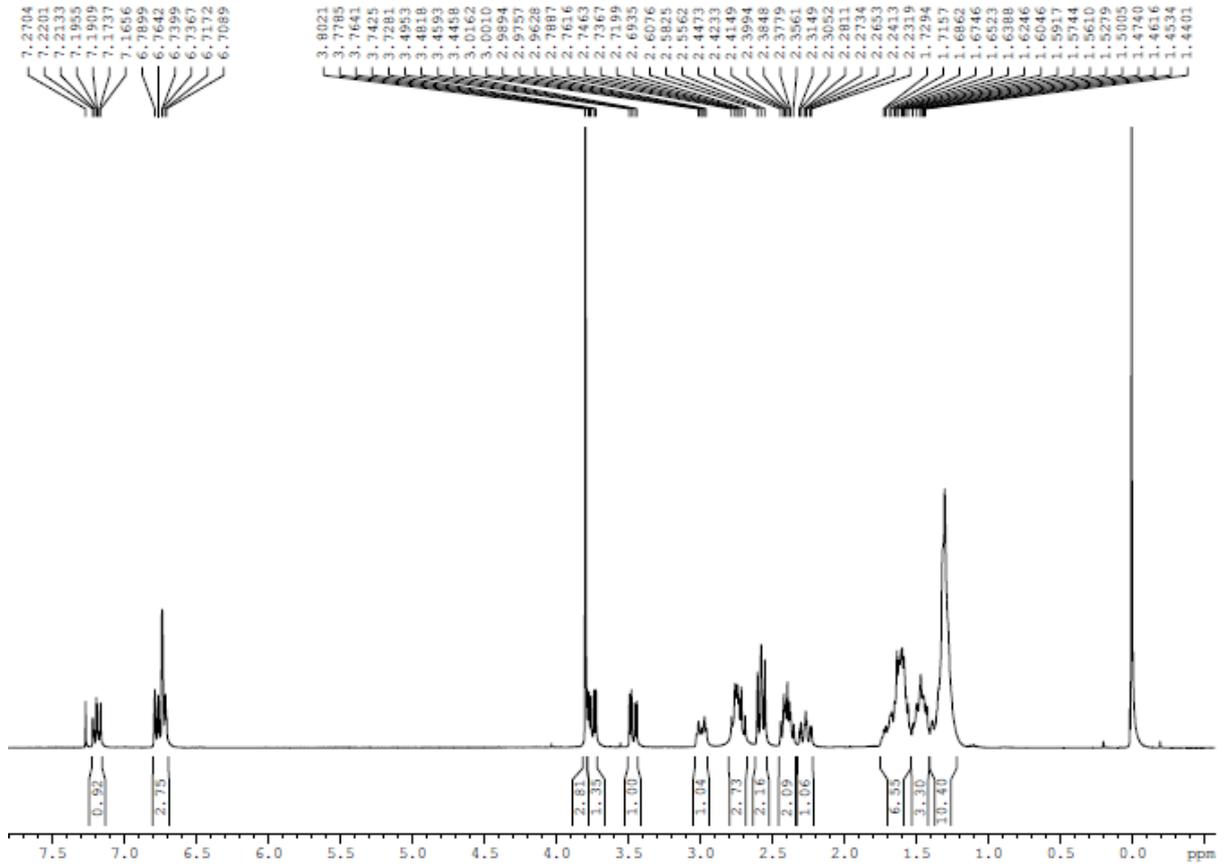
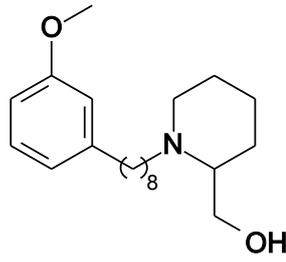
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT255 (61)

ANEXO 49

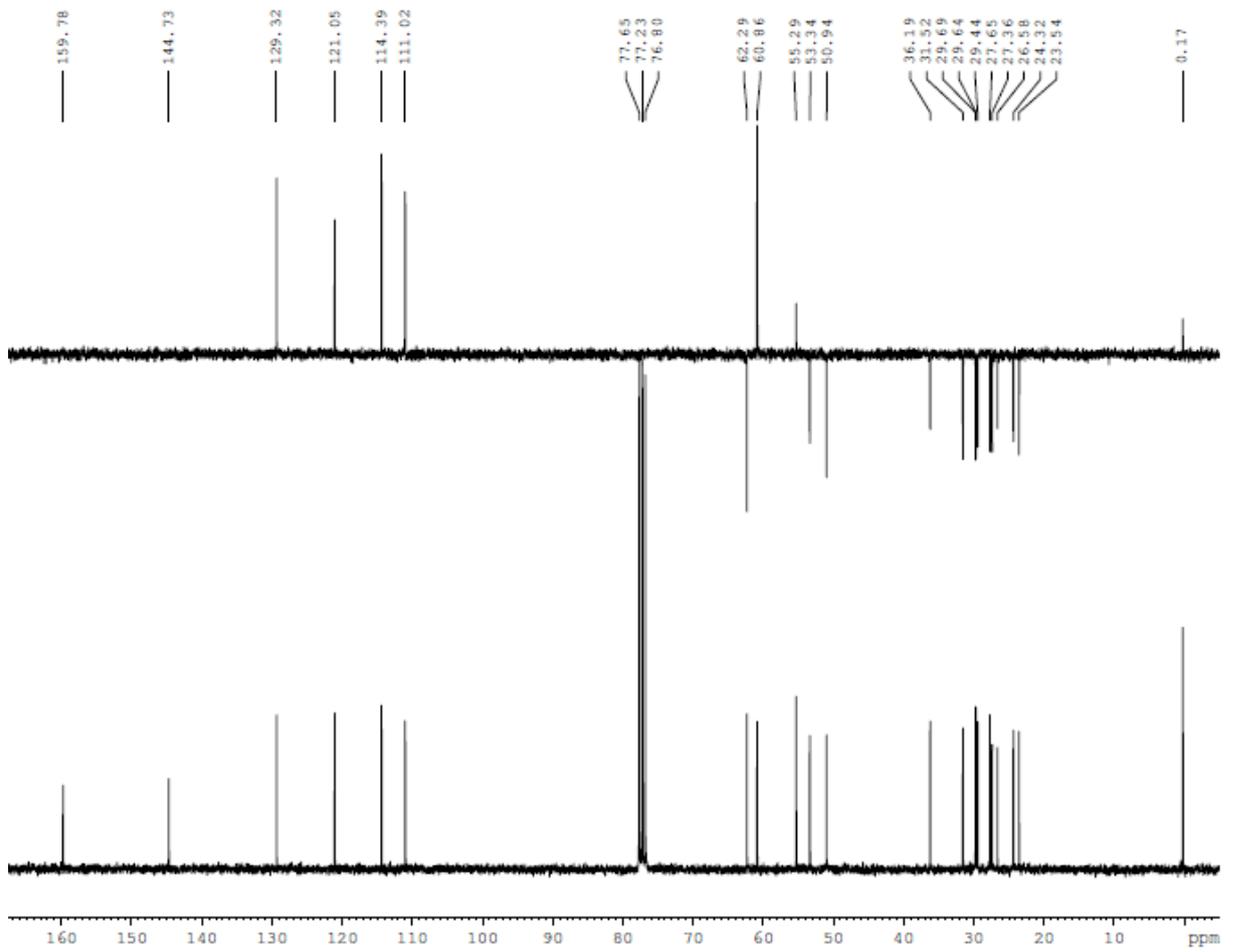
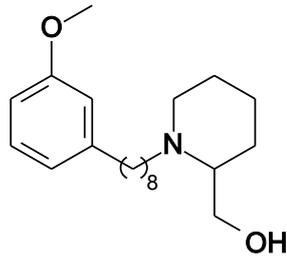


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT256 (62)

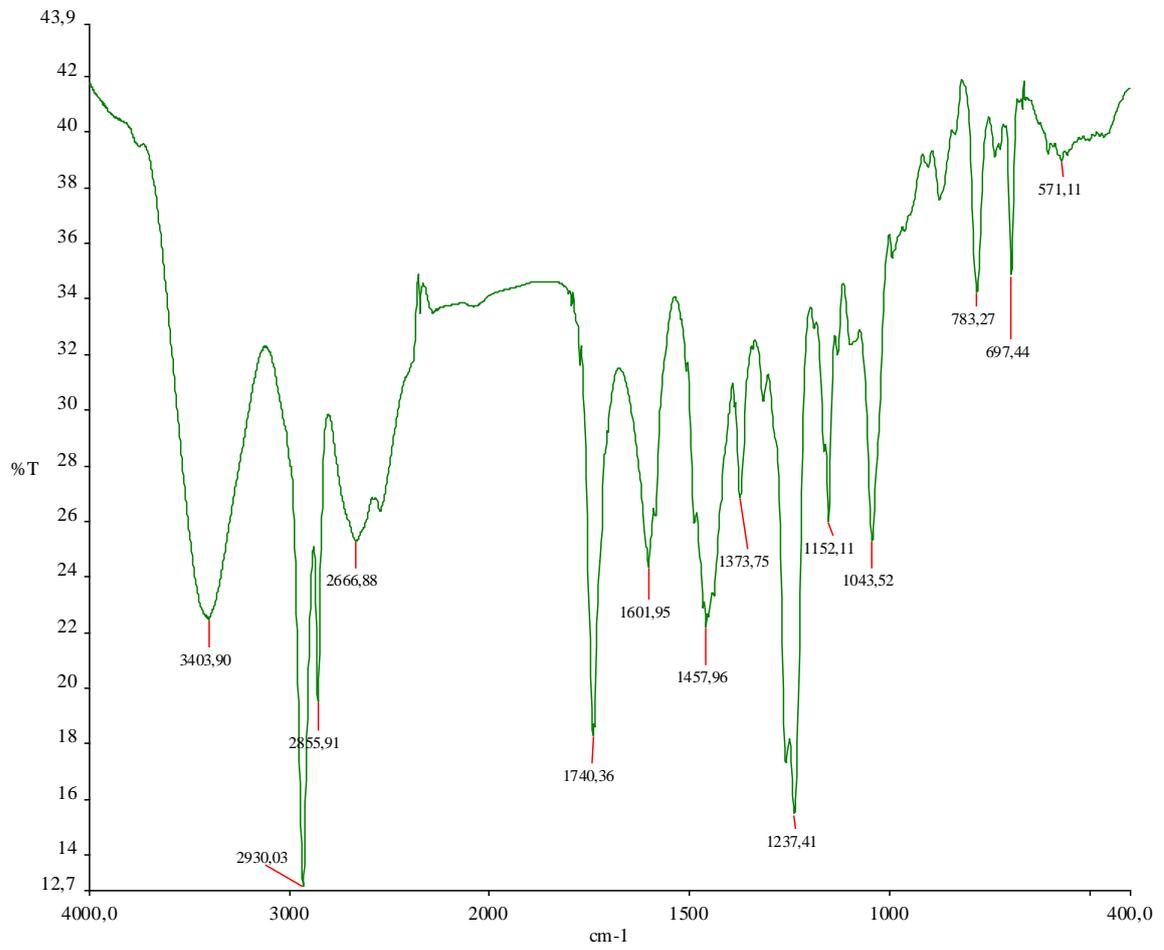
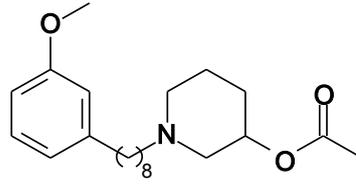
ANEXO 50

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT256 (62)

ANEXO 51

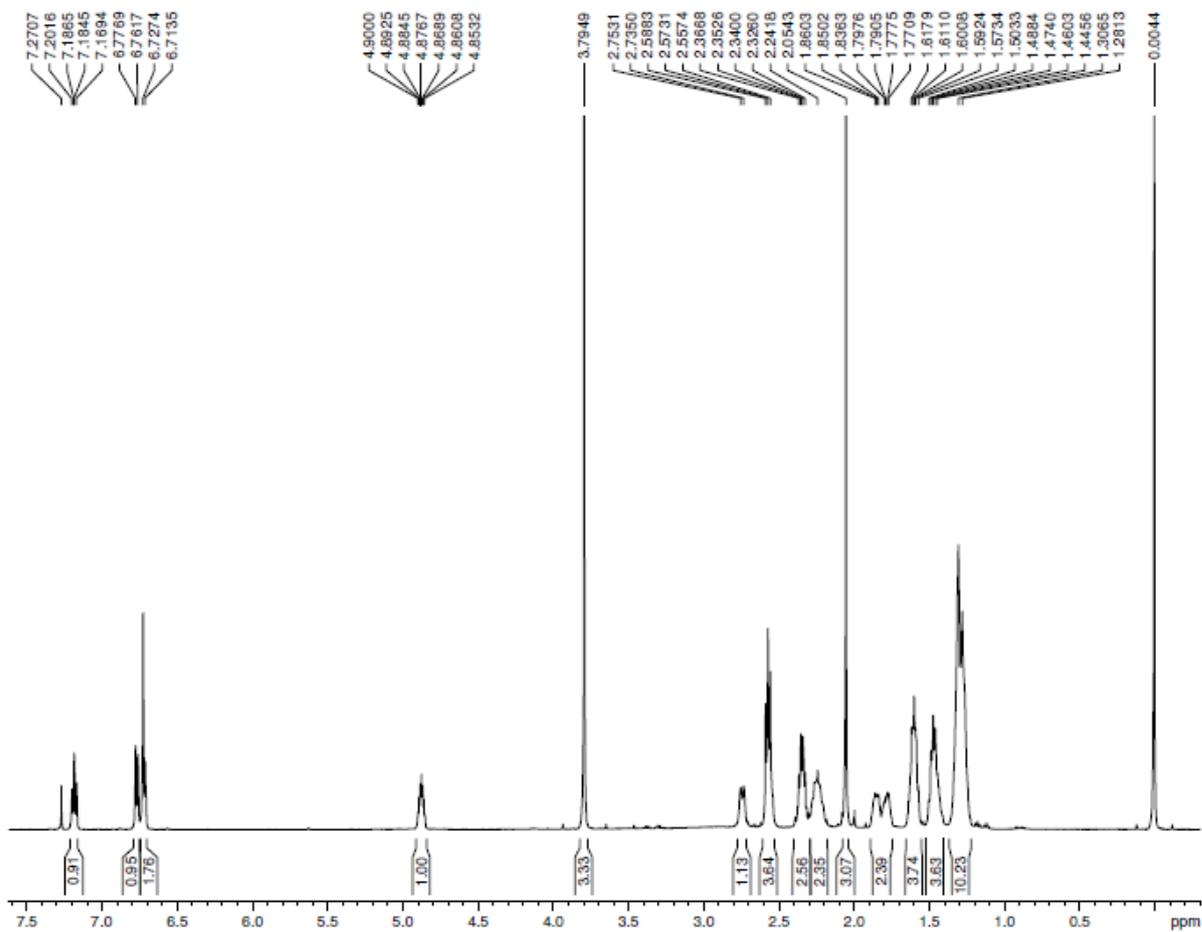
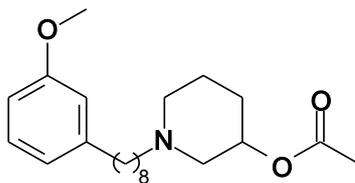
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT256 (62)

ANEXO 52



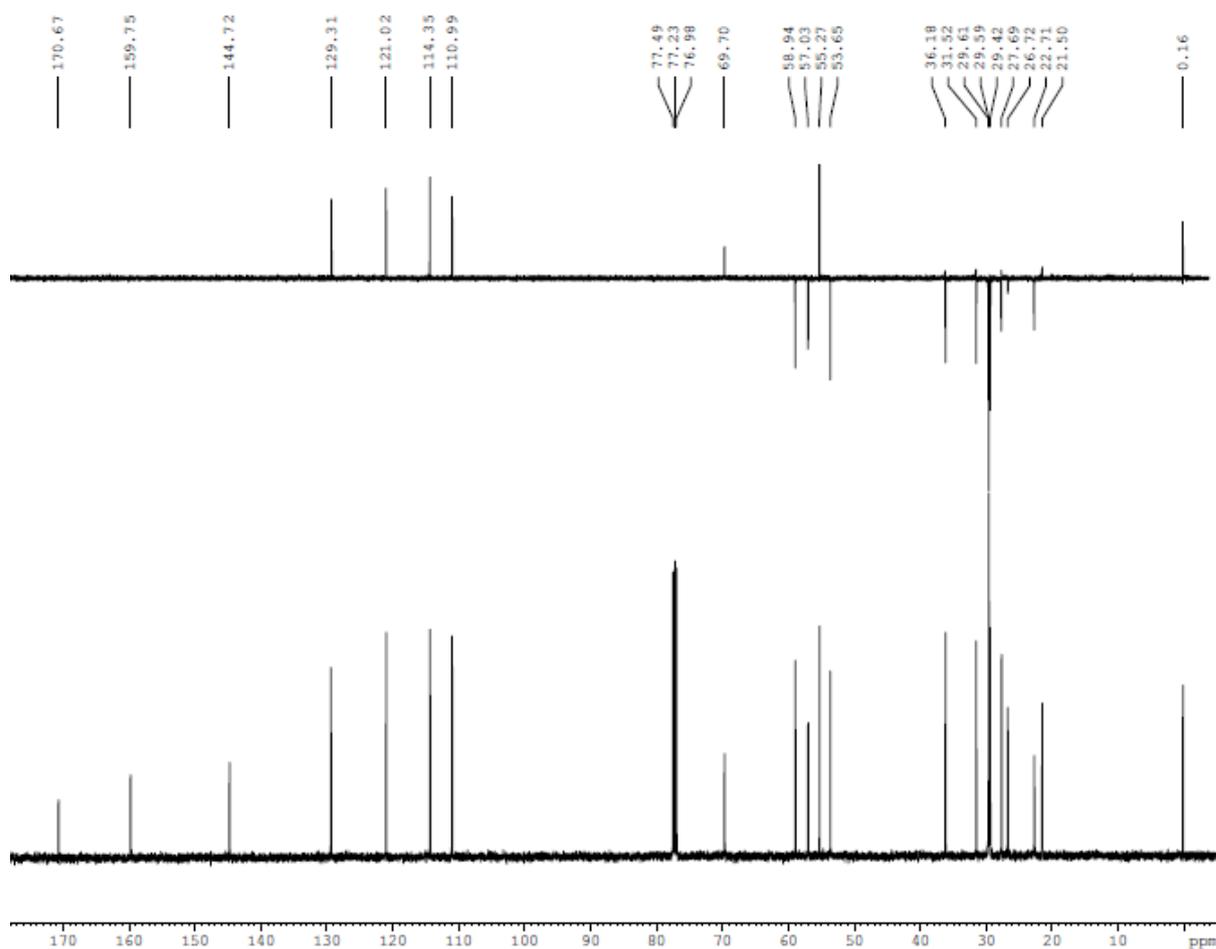
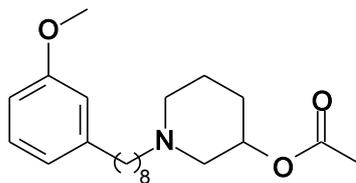
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT149 (64)

ANEXO 53

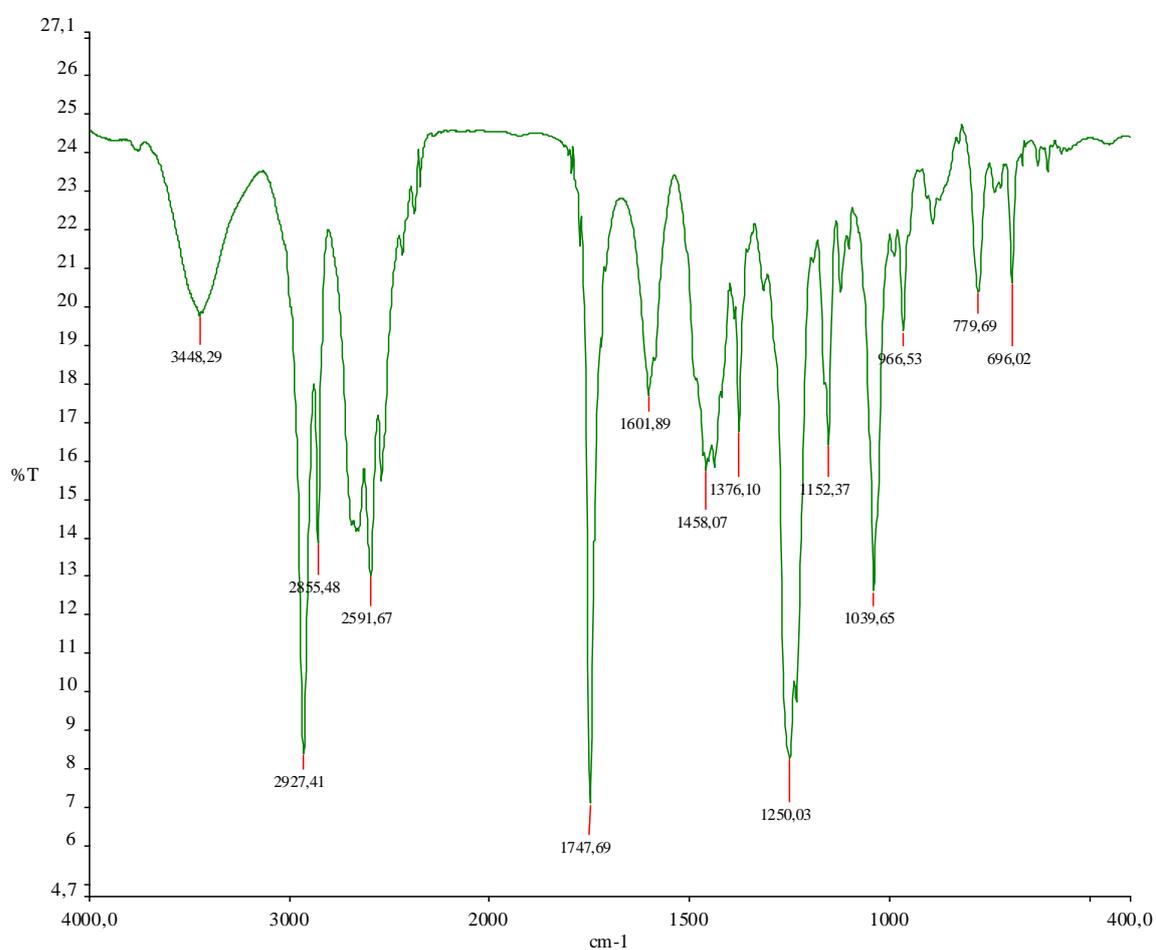
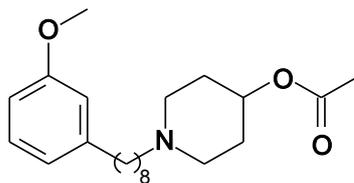


Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT149 (64)

ANEXO 54

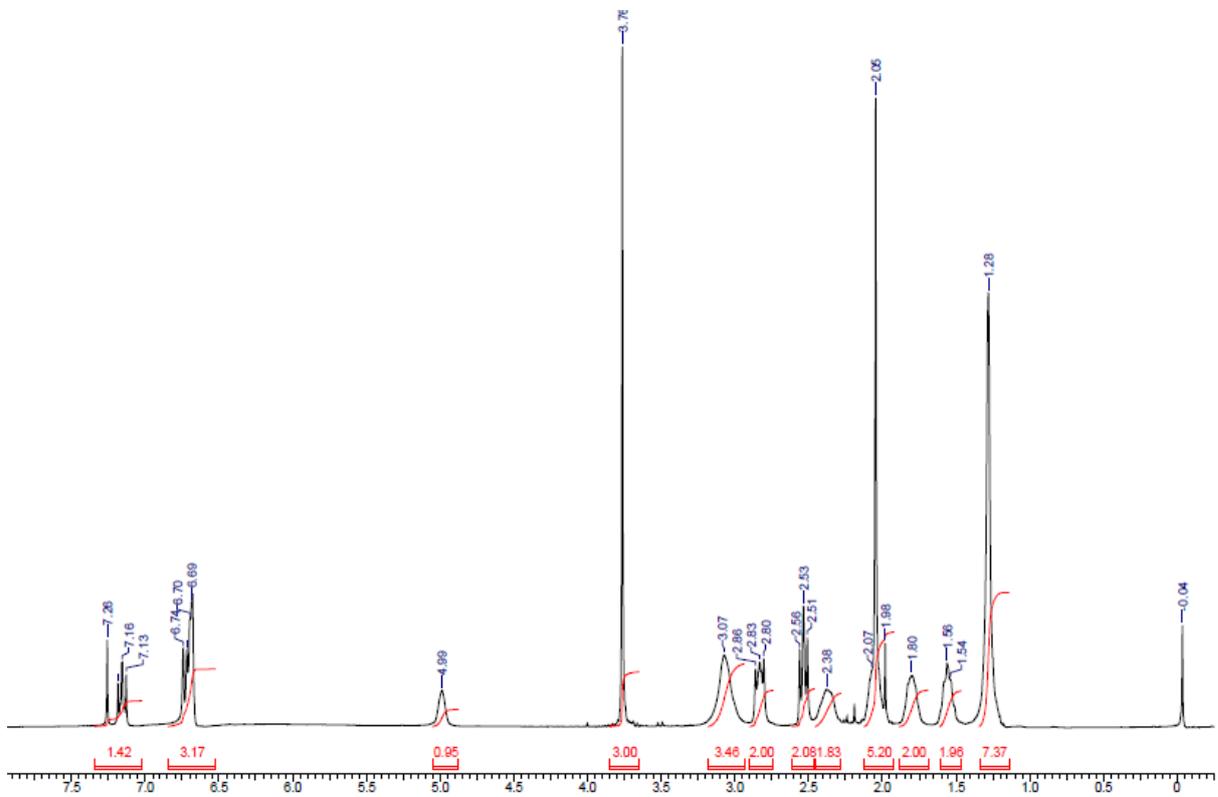
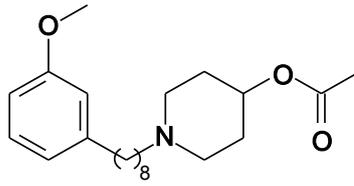
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT149 (64)

ANEXO 55

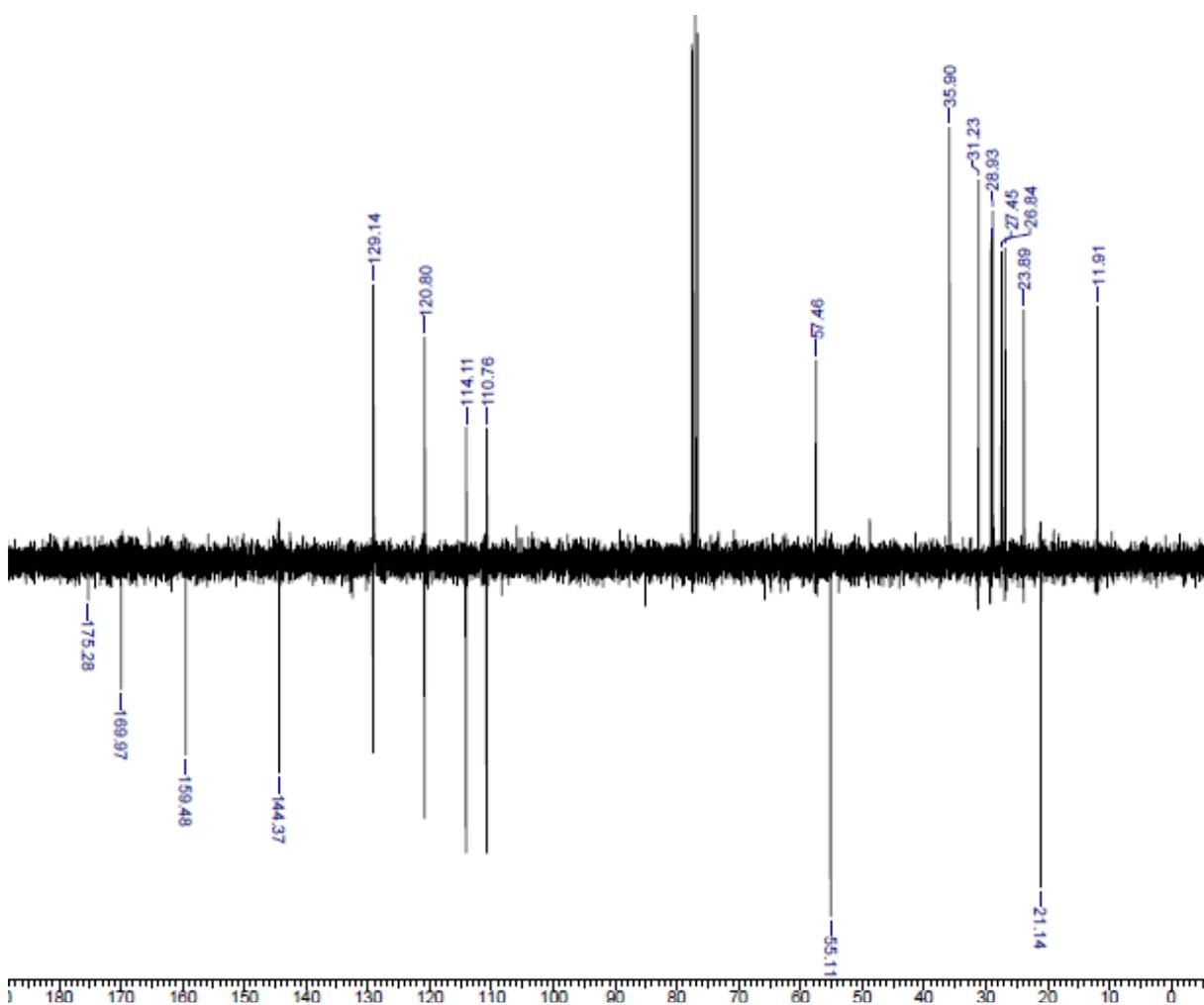
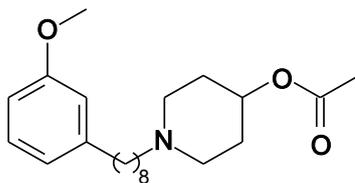


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT151 (65)

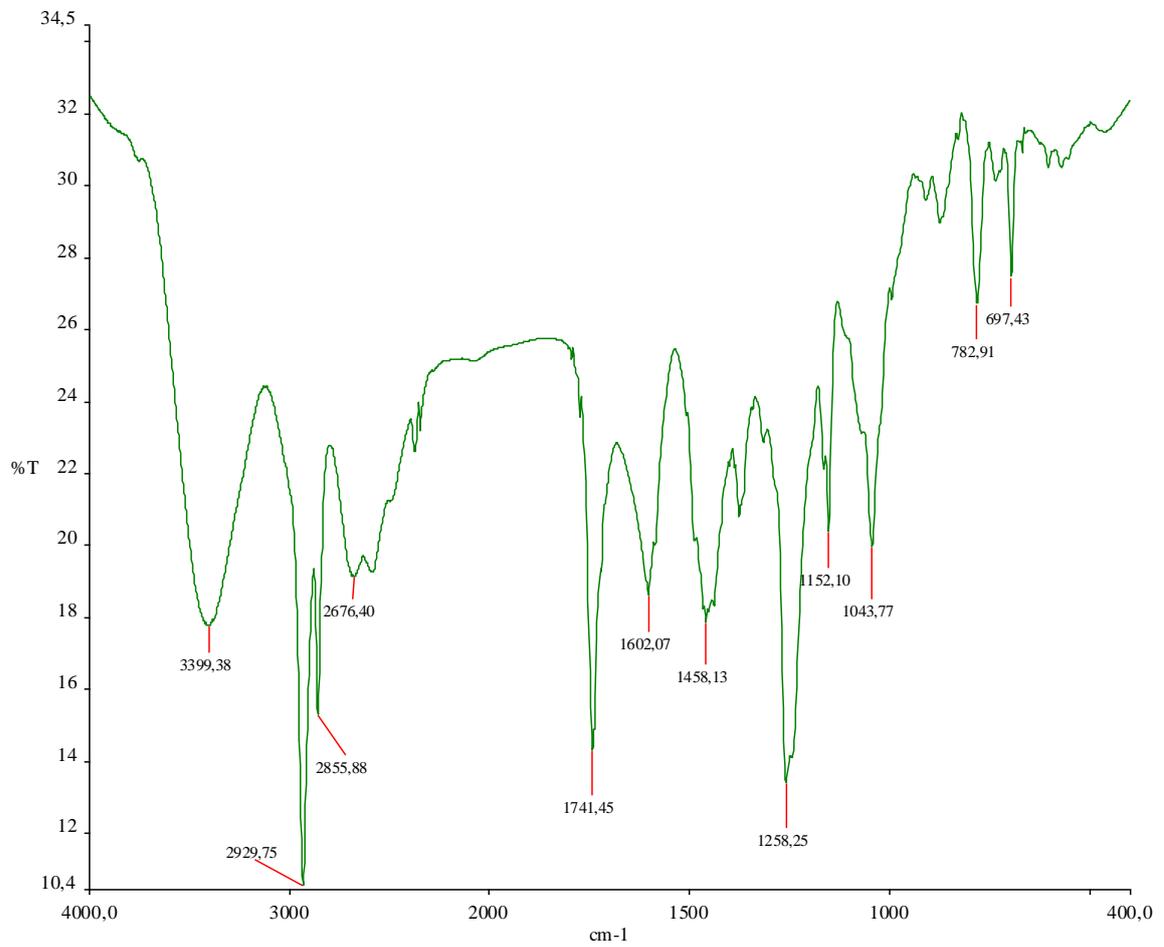
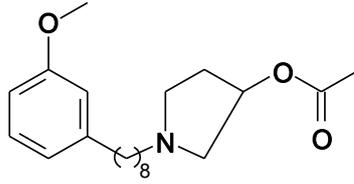
ANEXO 56

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT151 (65)

ANEXO 57

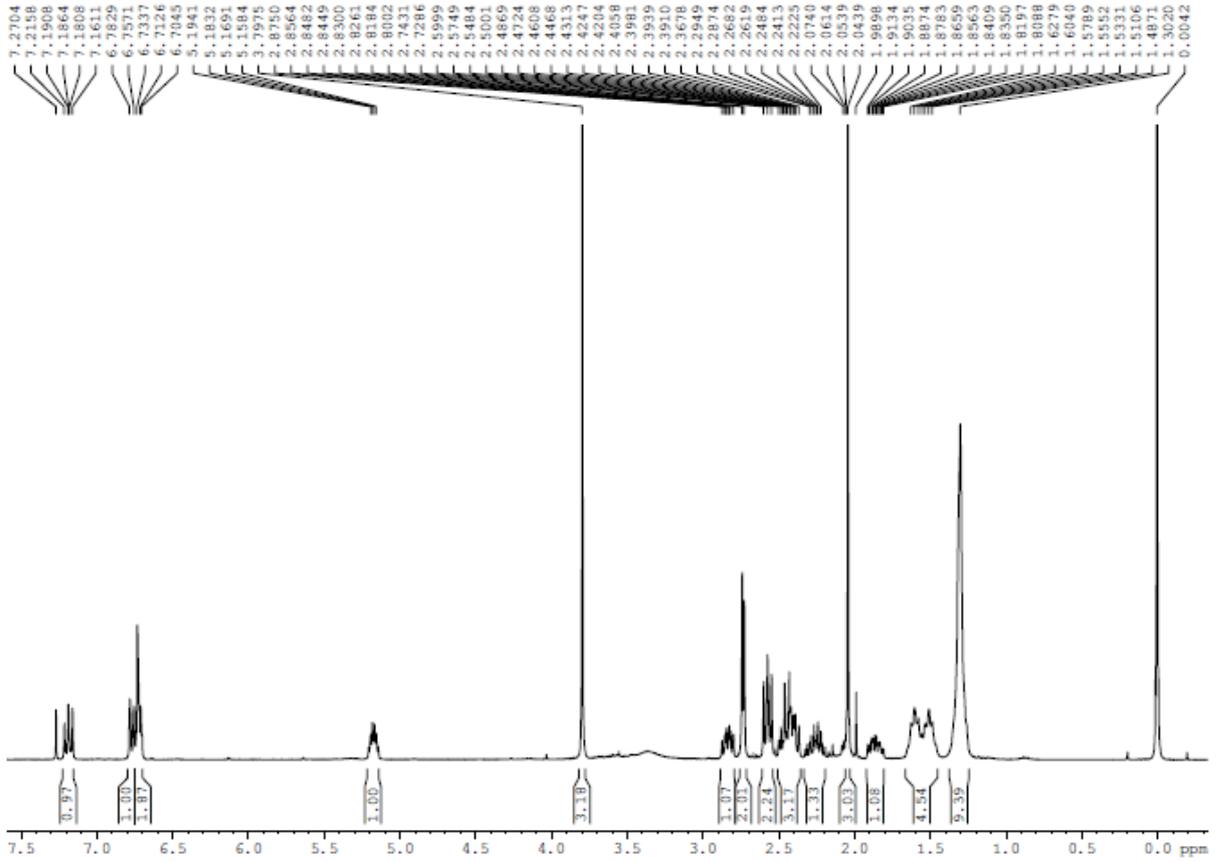
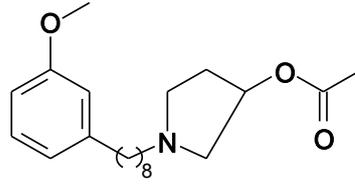
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT151 (65)

ANEXO 58



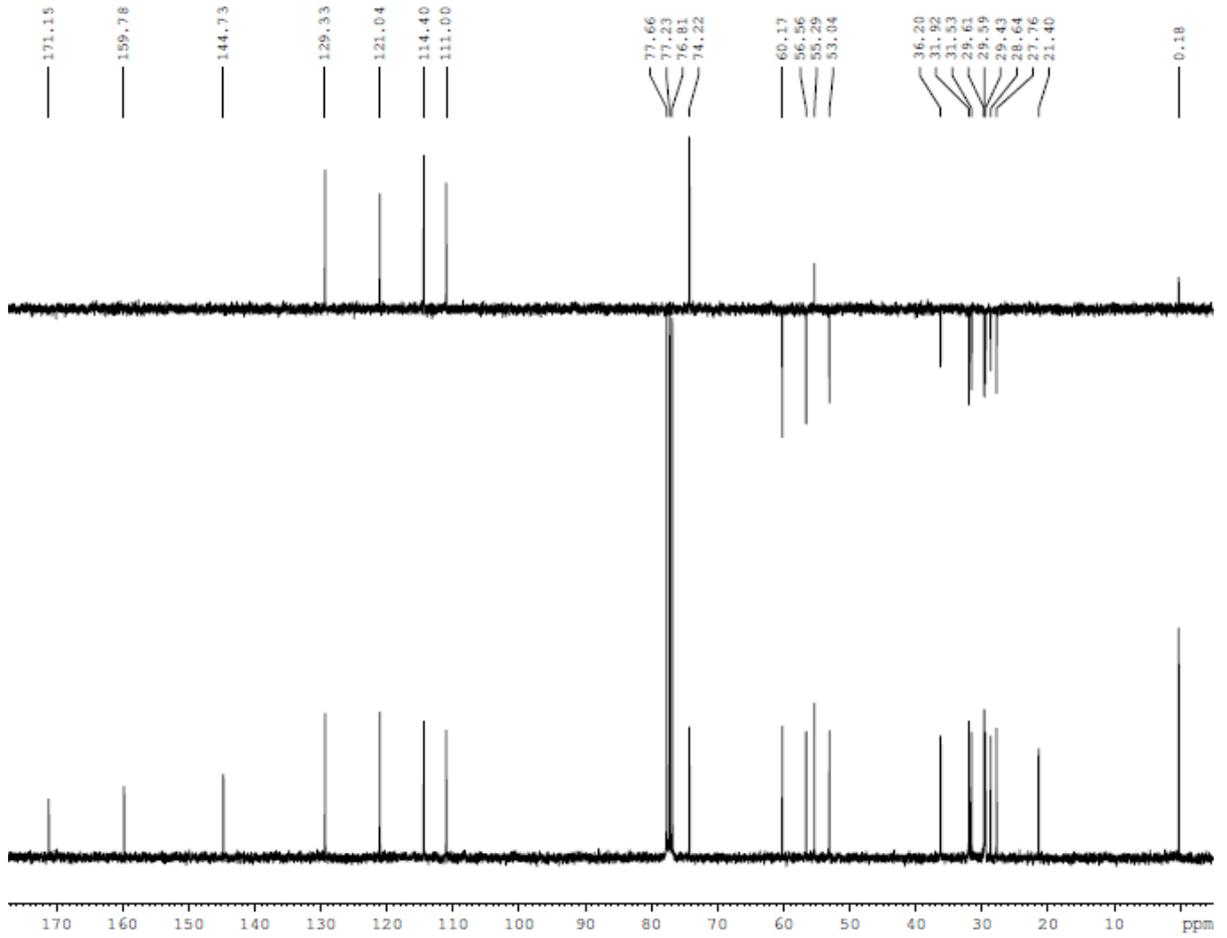
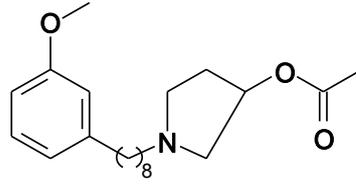
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT153 (66)

ANEXO 59



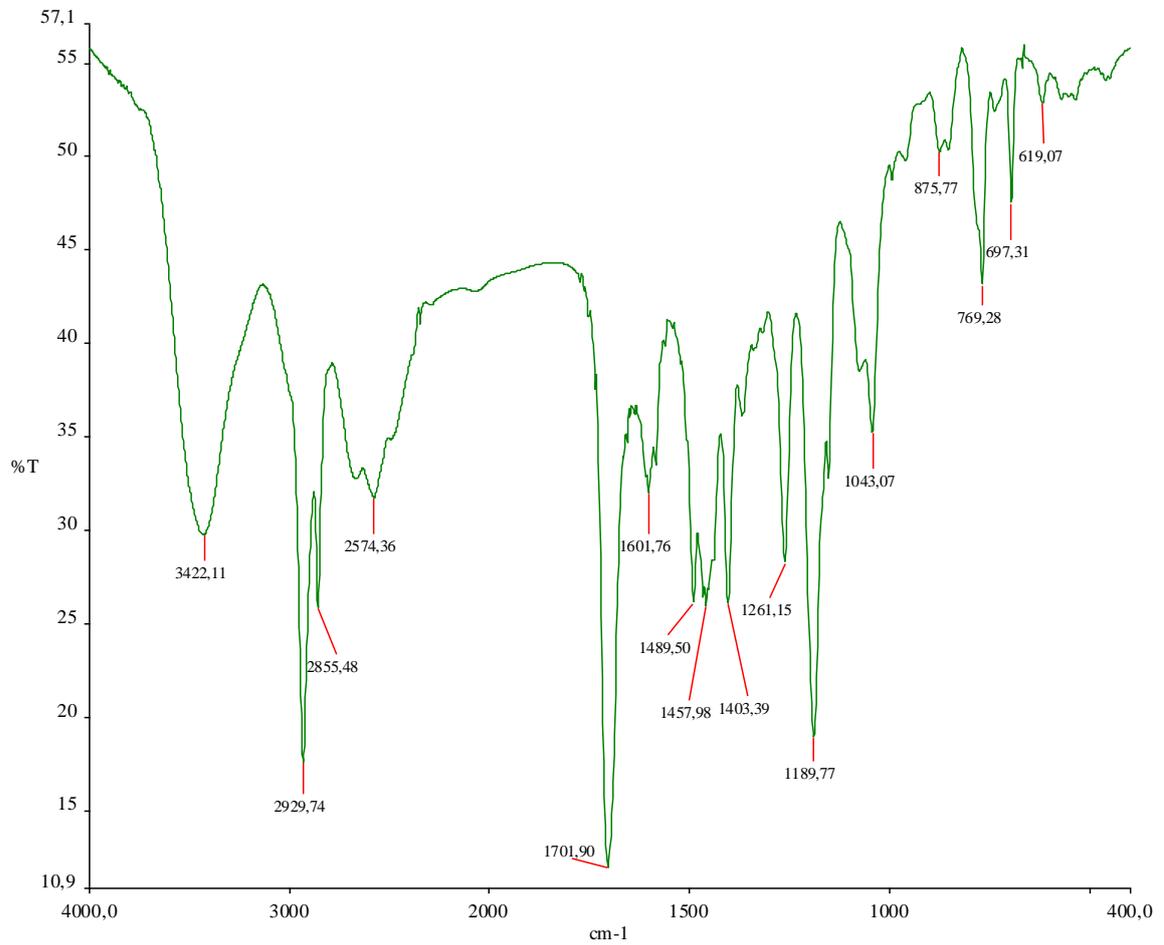
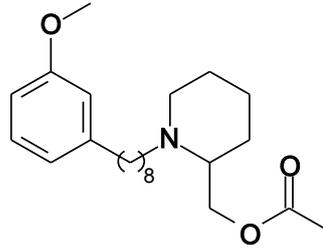
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT153 (66)

ANEXO 60



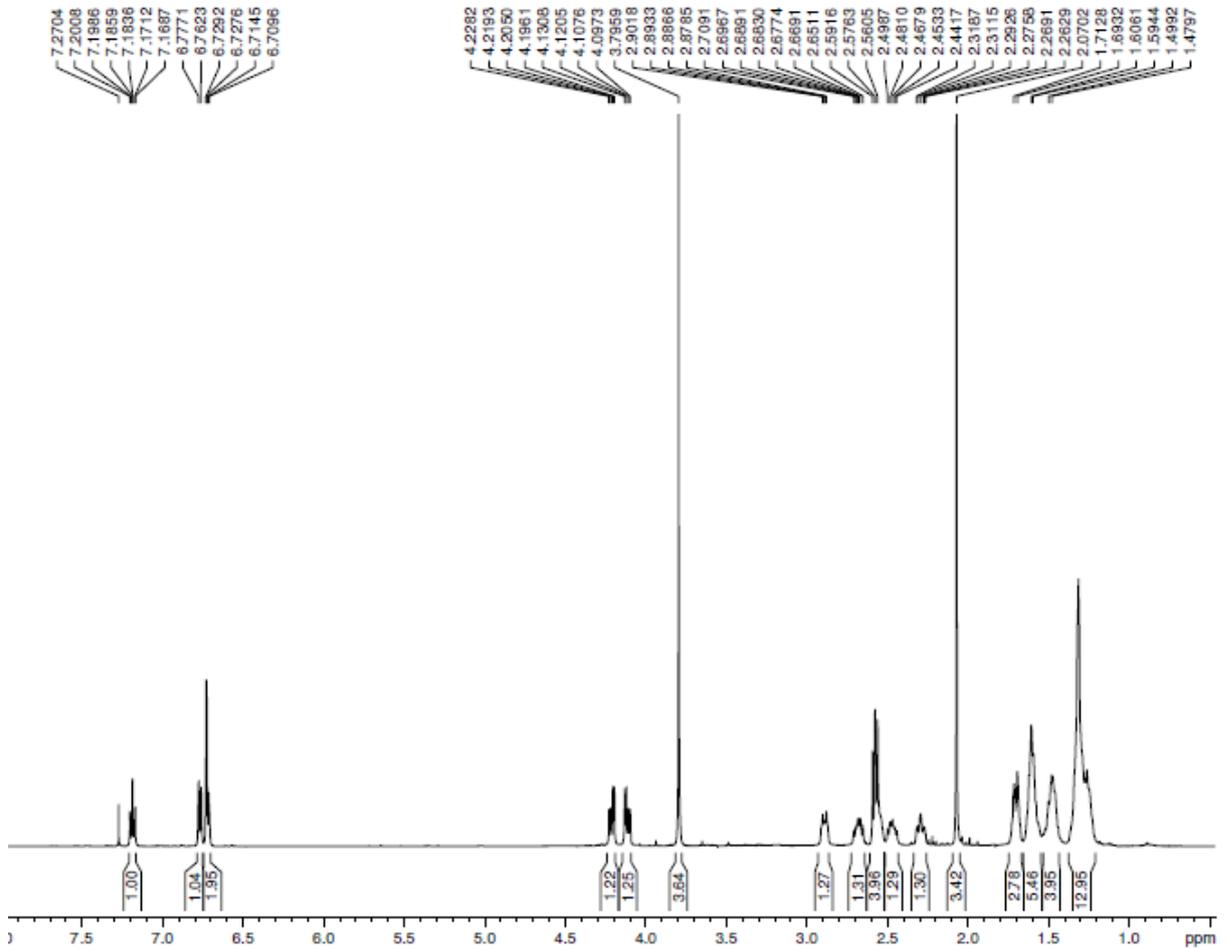
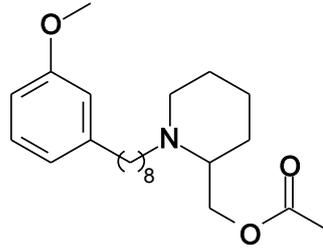
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT153 (66)

ANEXO 61



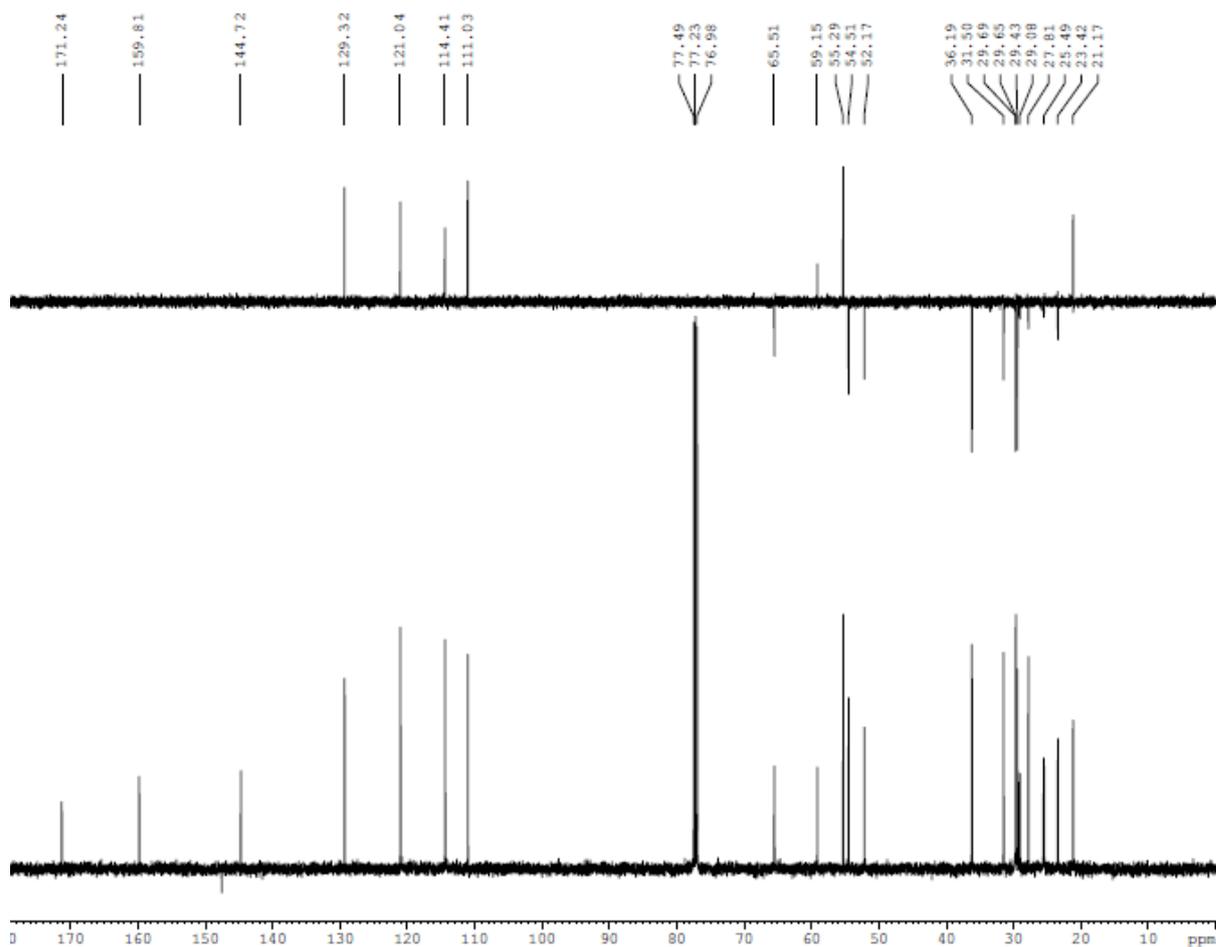
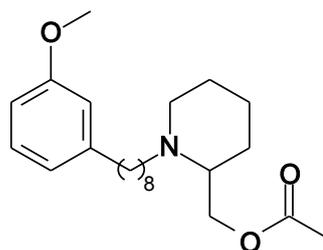
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT257 (67)

ANEXO 62

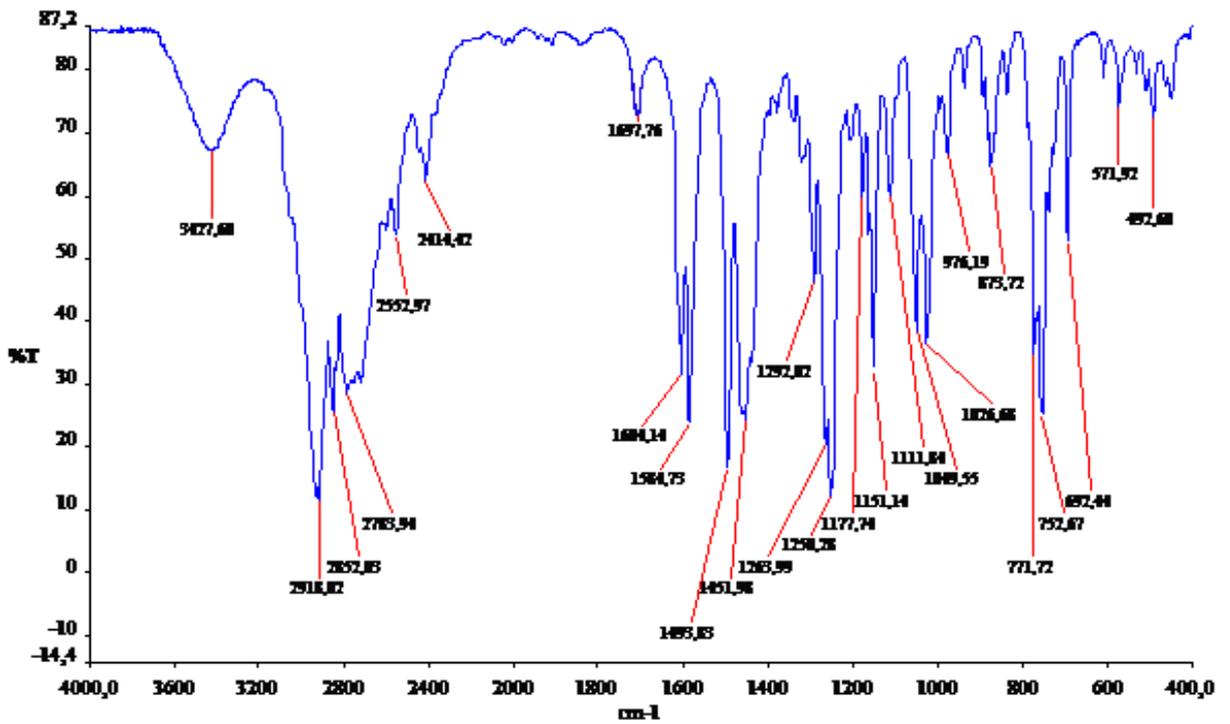
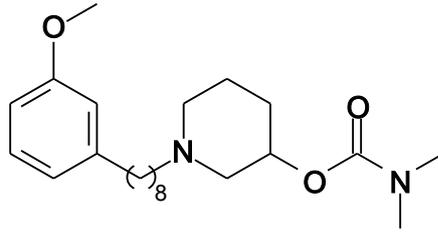


Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT257 (67)

ANEXO 63

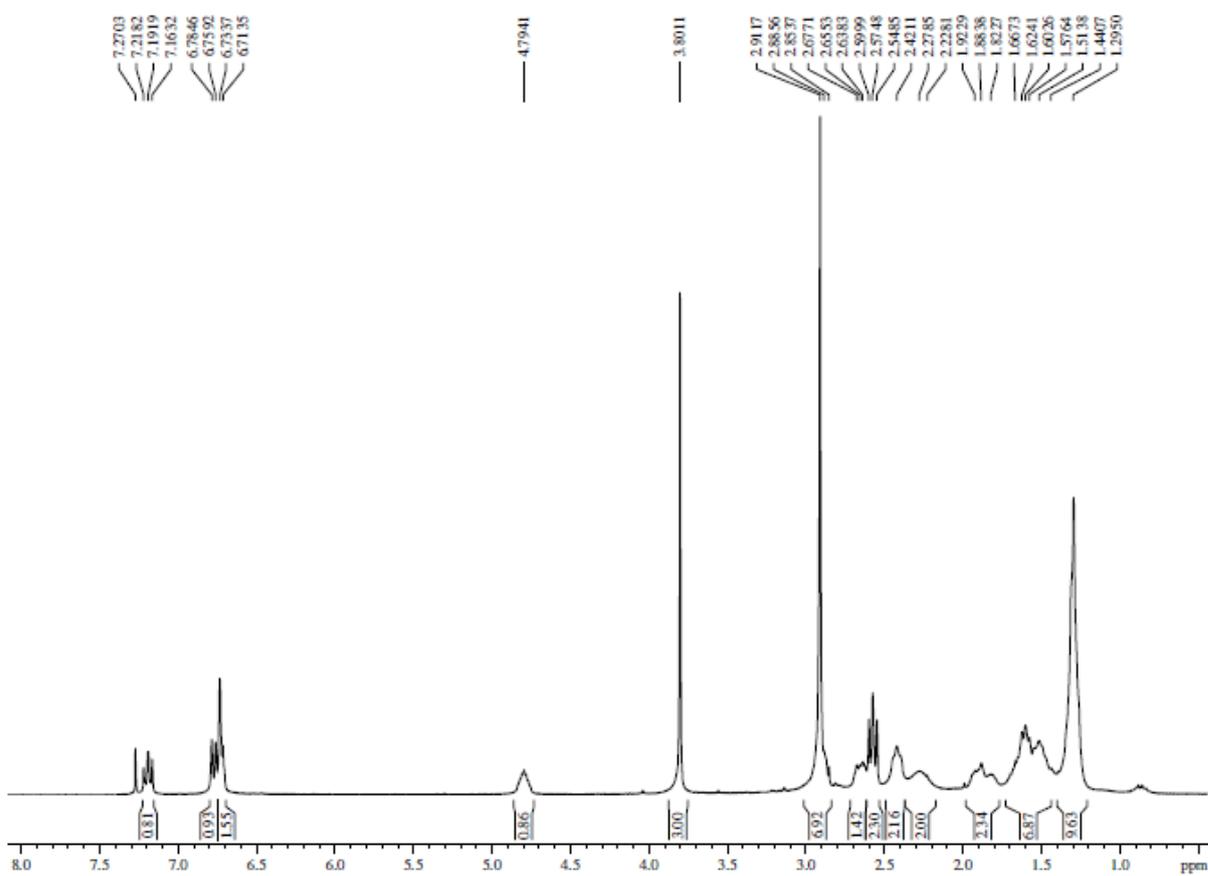
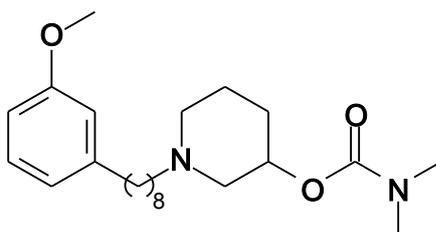
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT257 (67)

ANEXO 64



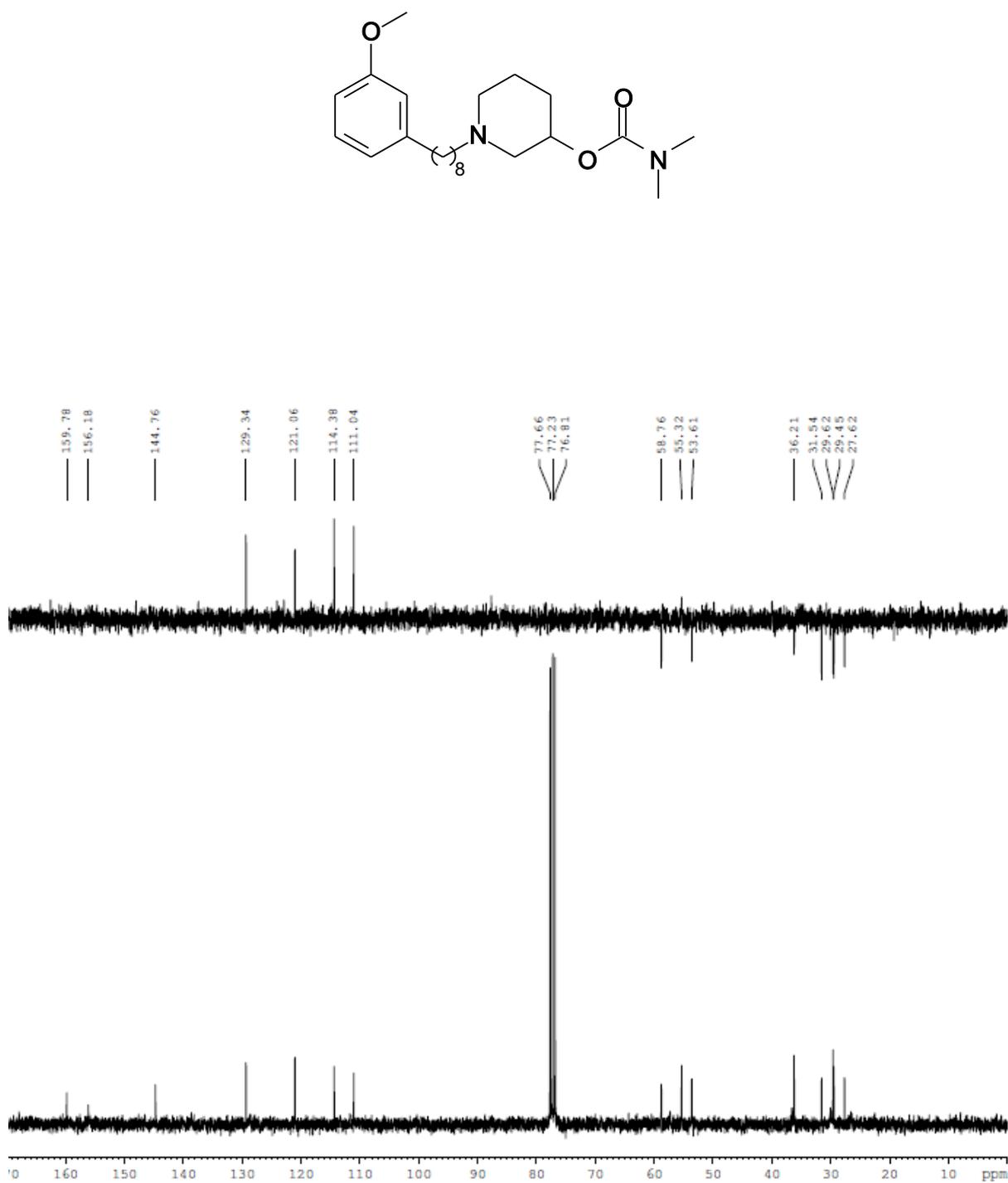
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT150 (168)

ANEXO 65

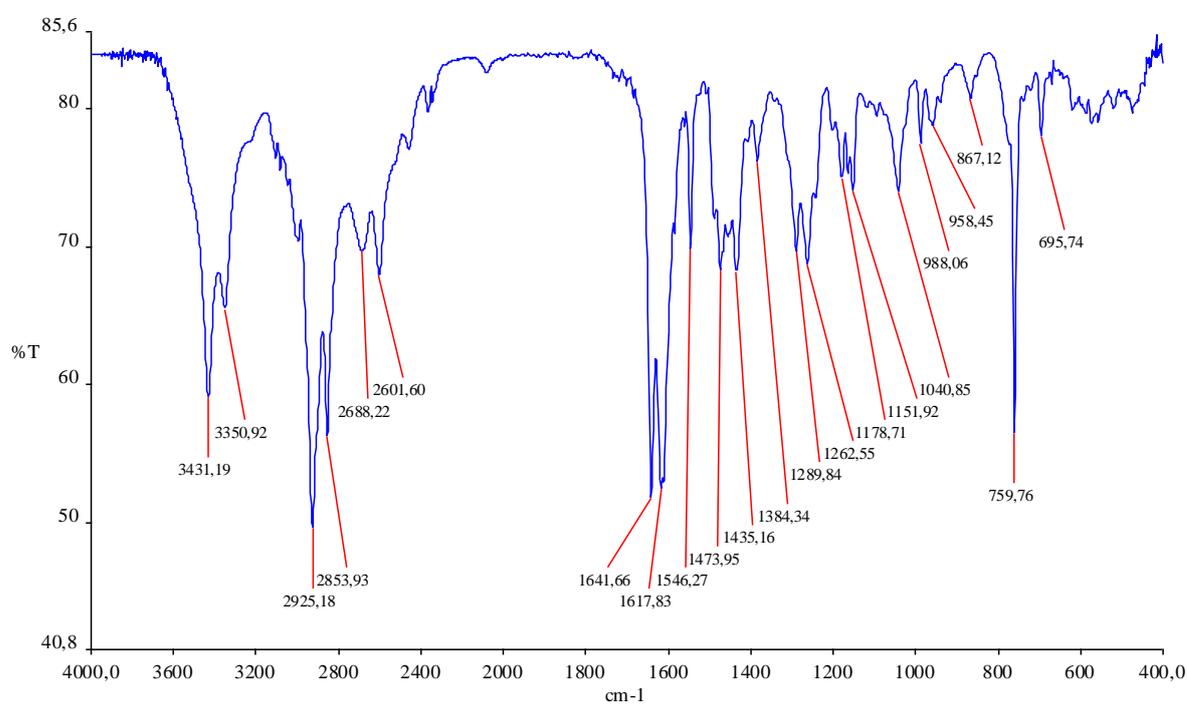
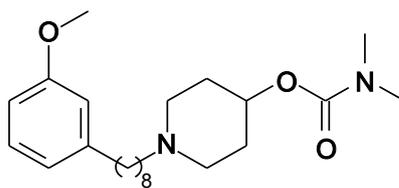


Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT150 (68)

ANEXO 66

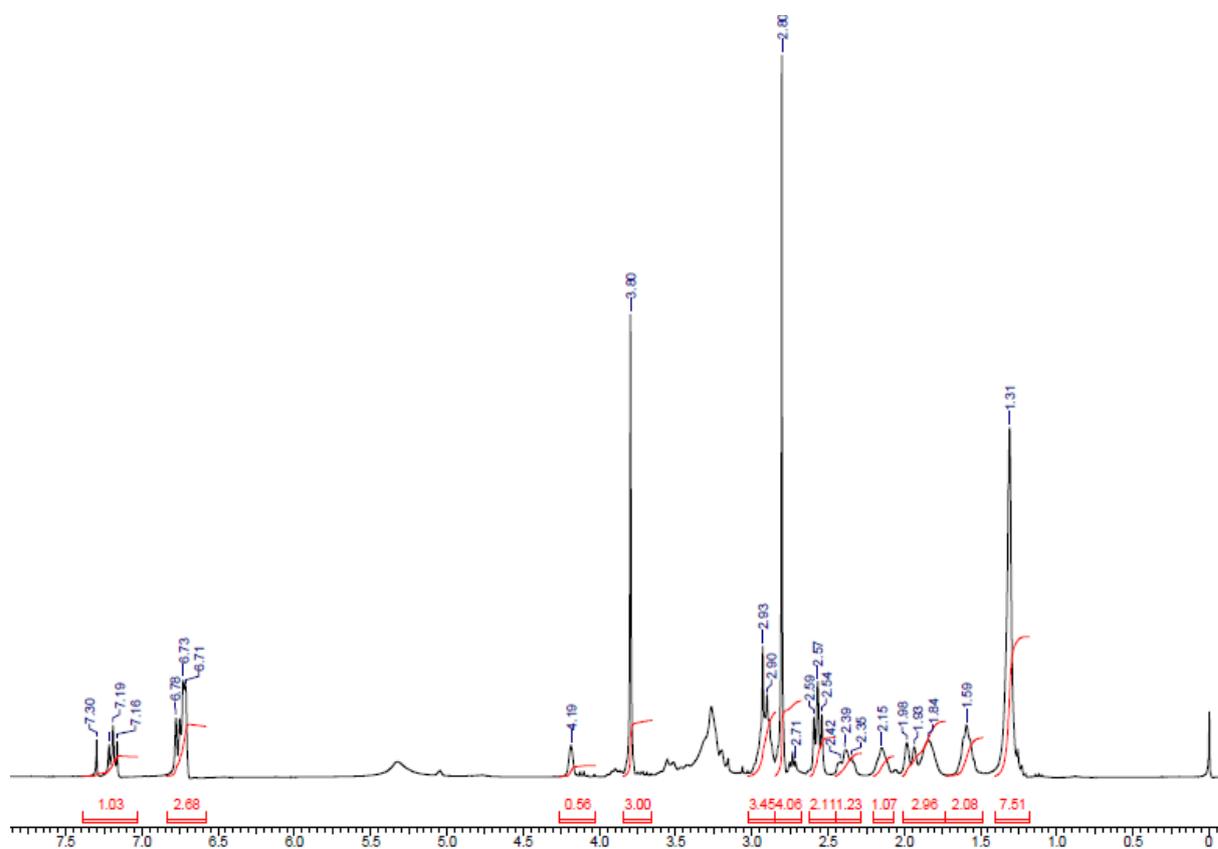
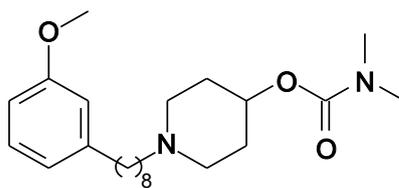
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT150 (68)

ANEXO 67

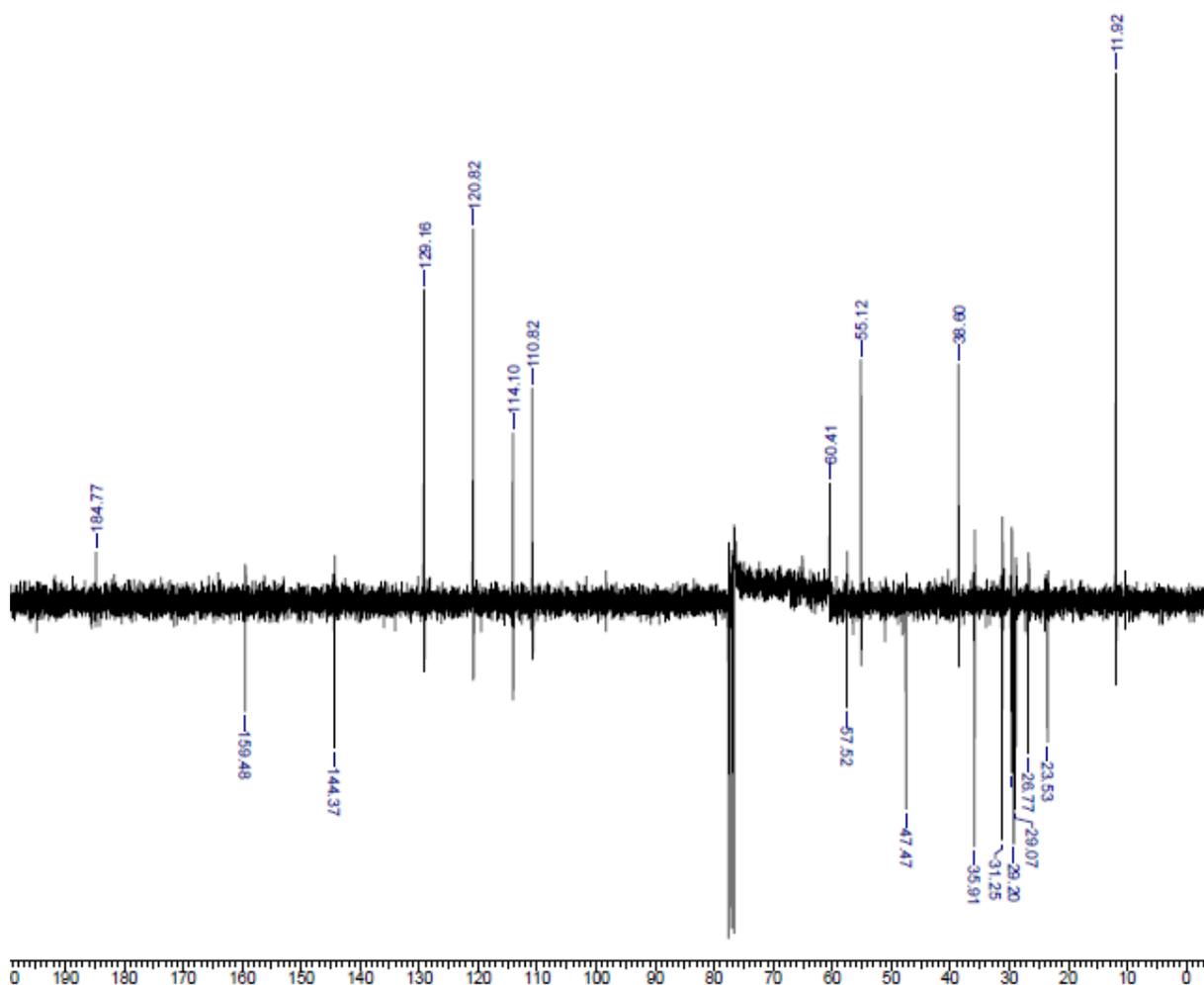
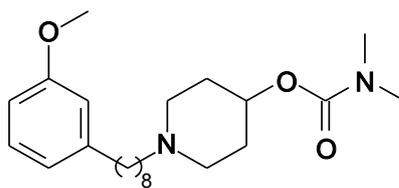


Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT152 (69)

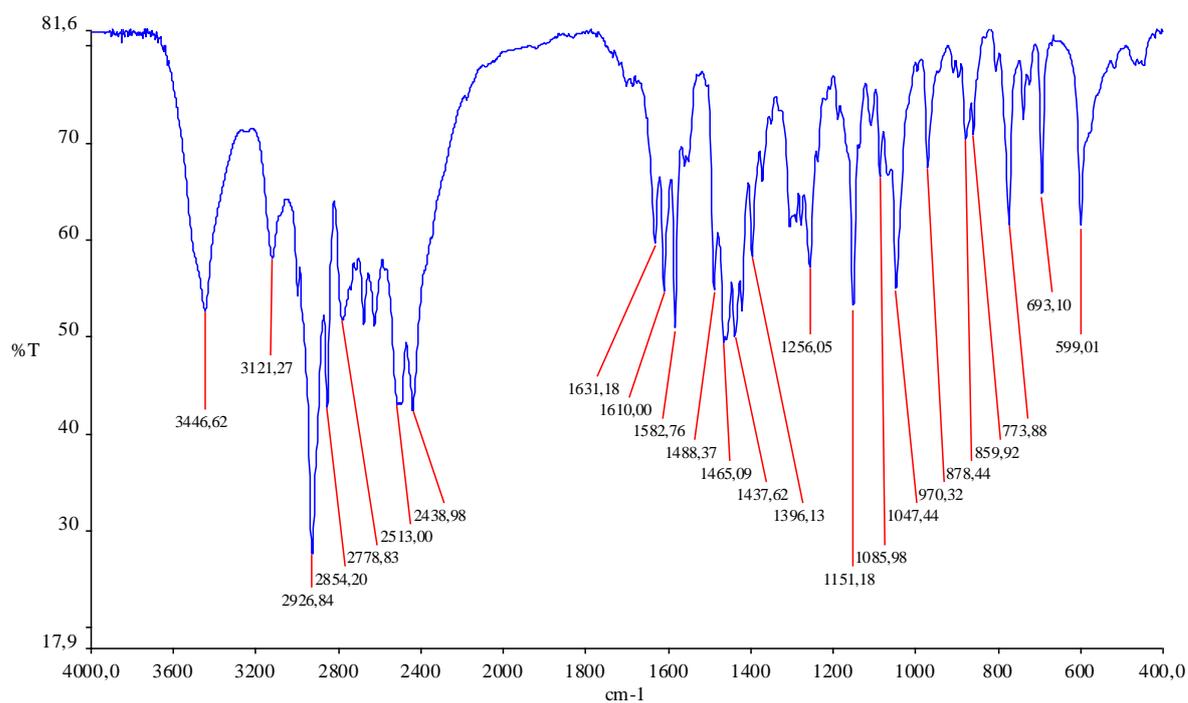
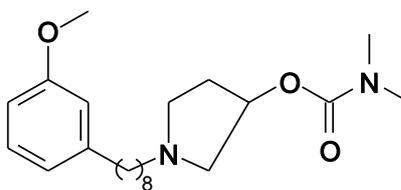
ANEXO 68

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT152 (69)

ANEXO 69

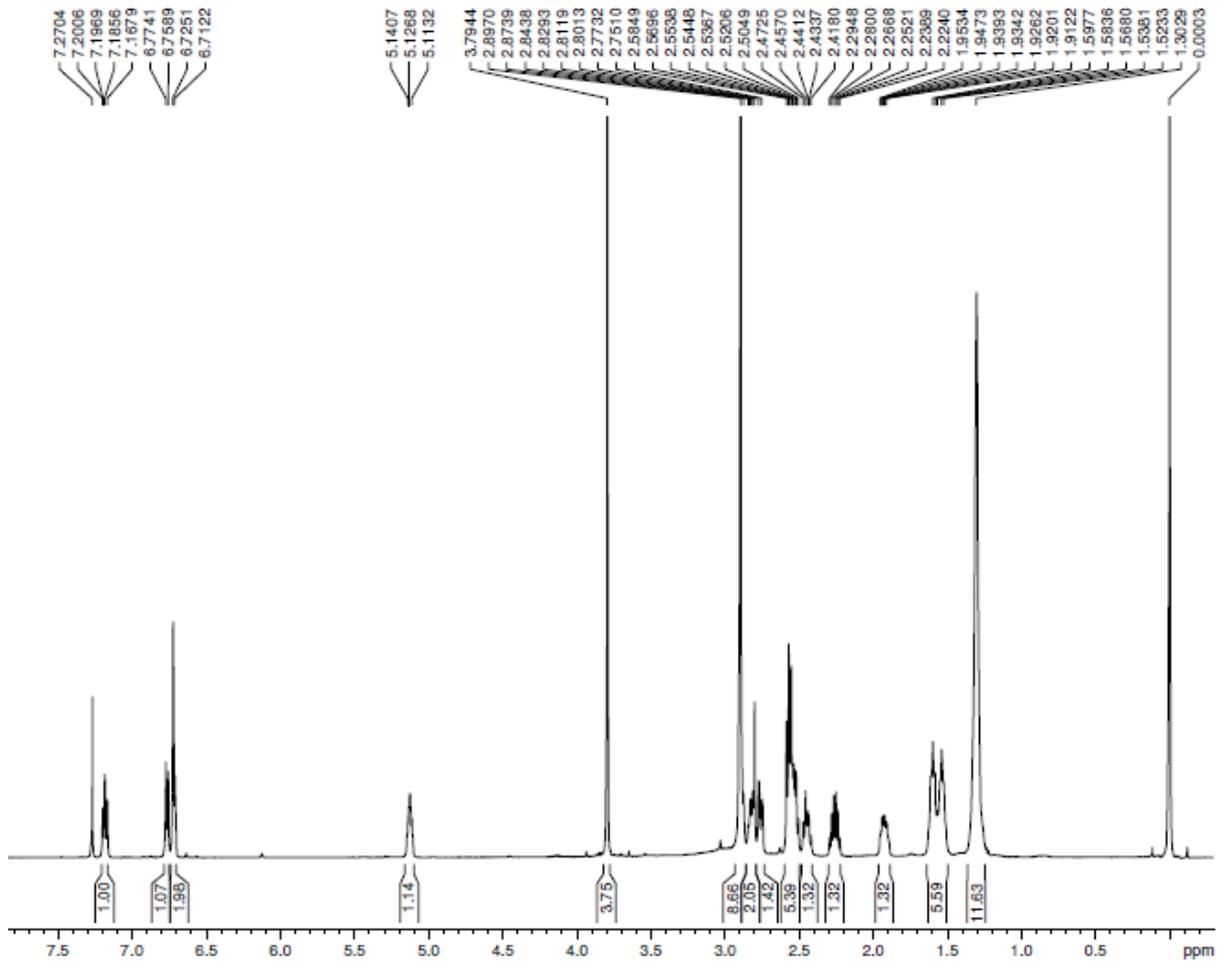
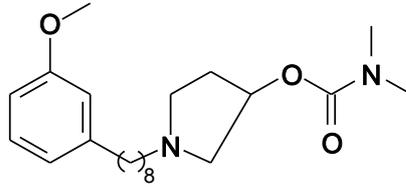
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT152 (69)

ANEXO 70



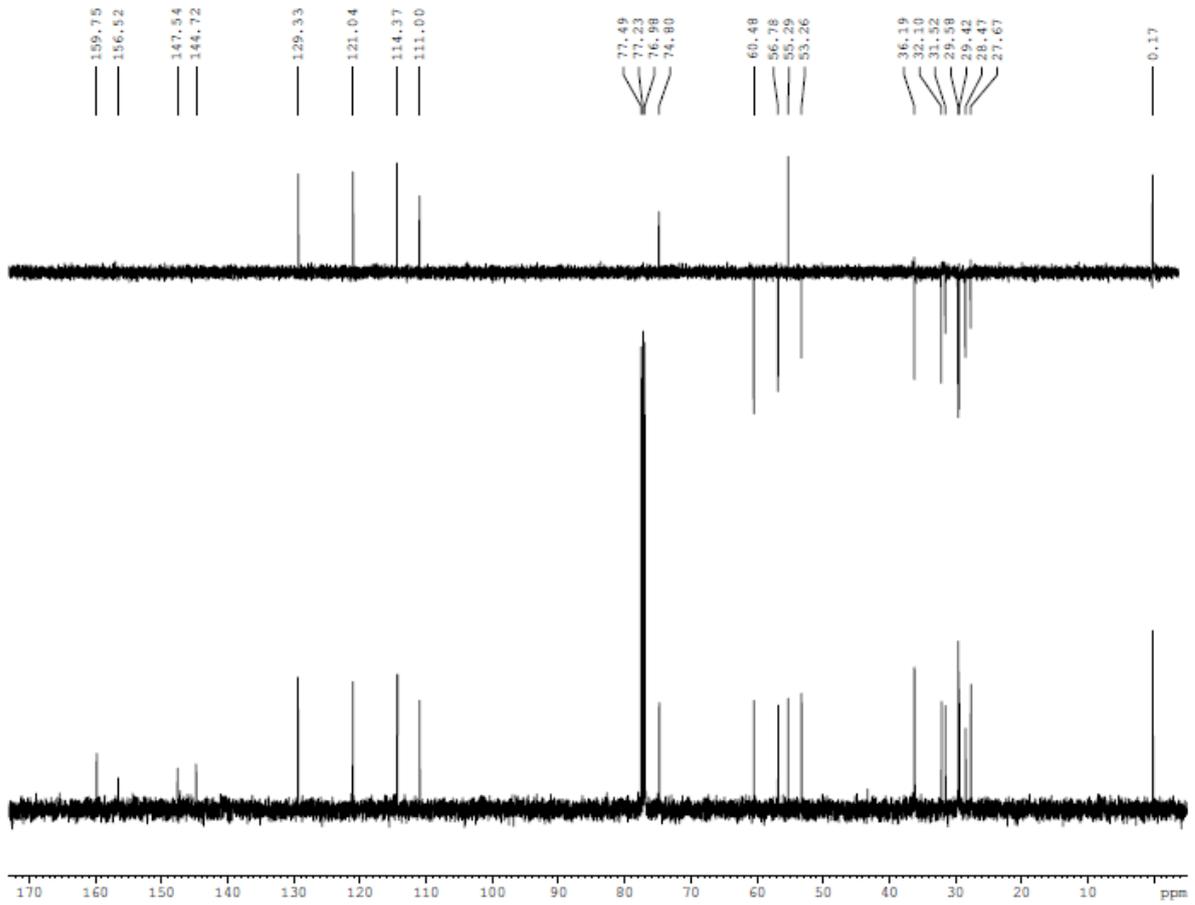
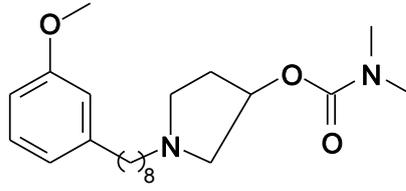
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT154 (70)

ANEXO 71



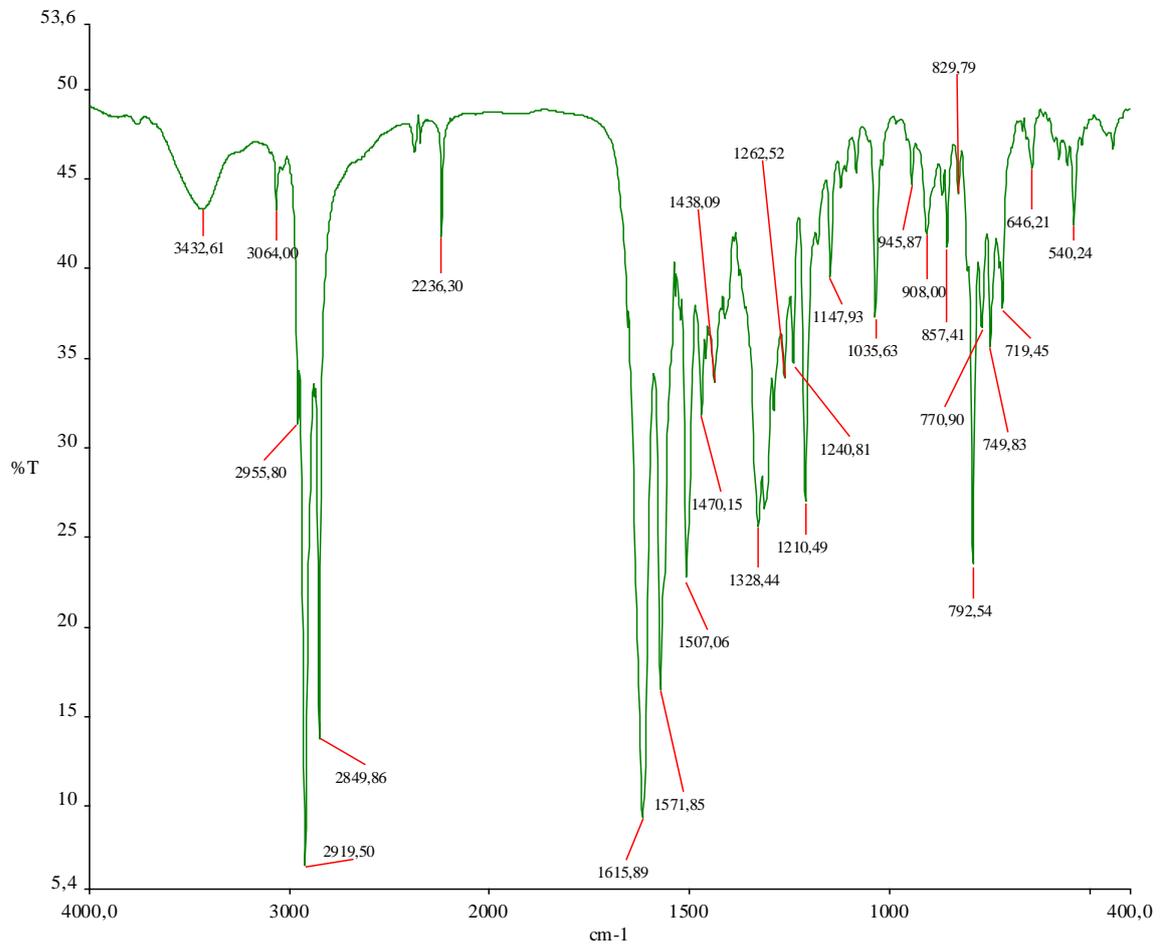
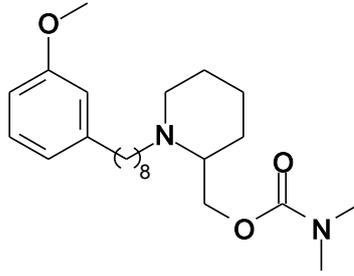
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT154 (70)

ANEXO 72



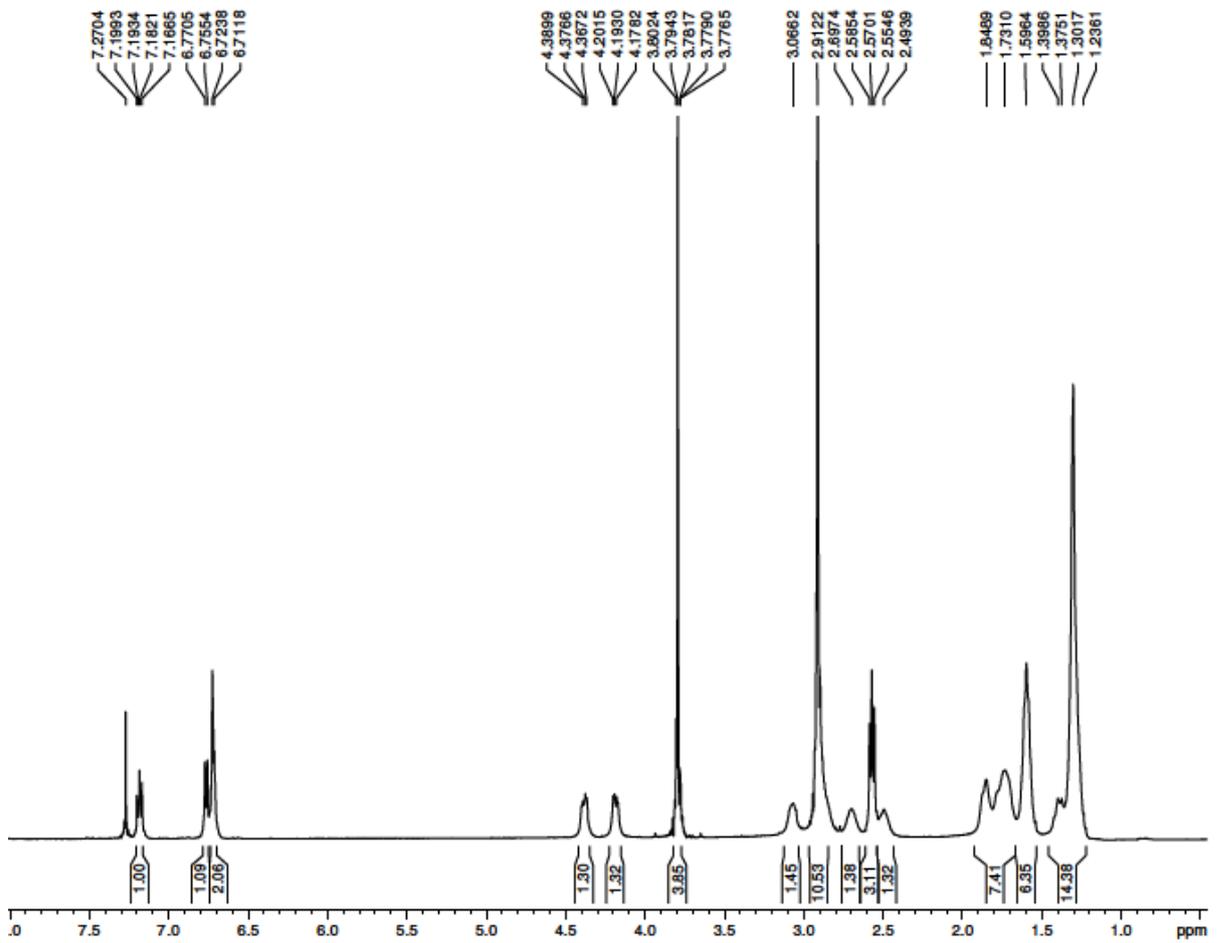
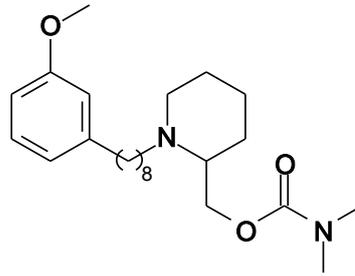
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT154 (70)

ANEXO 73



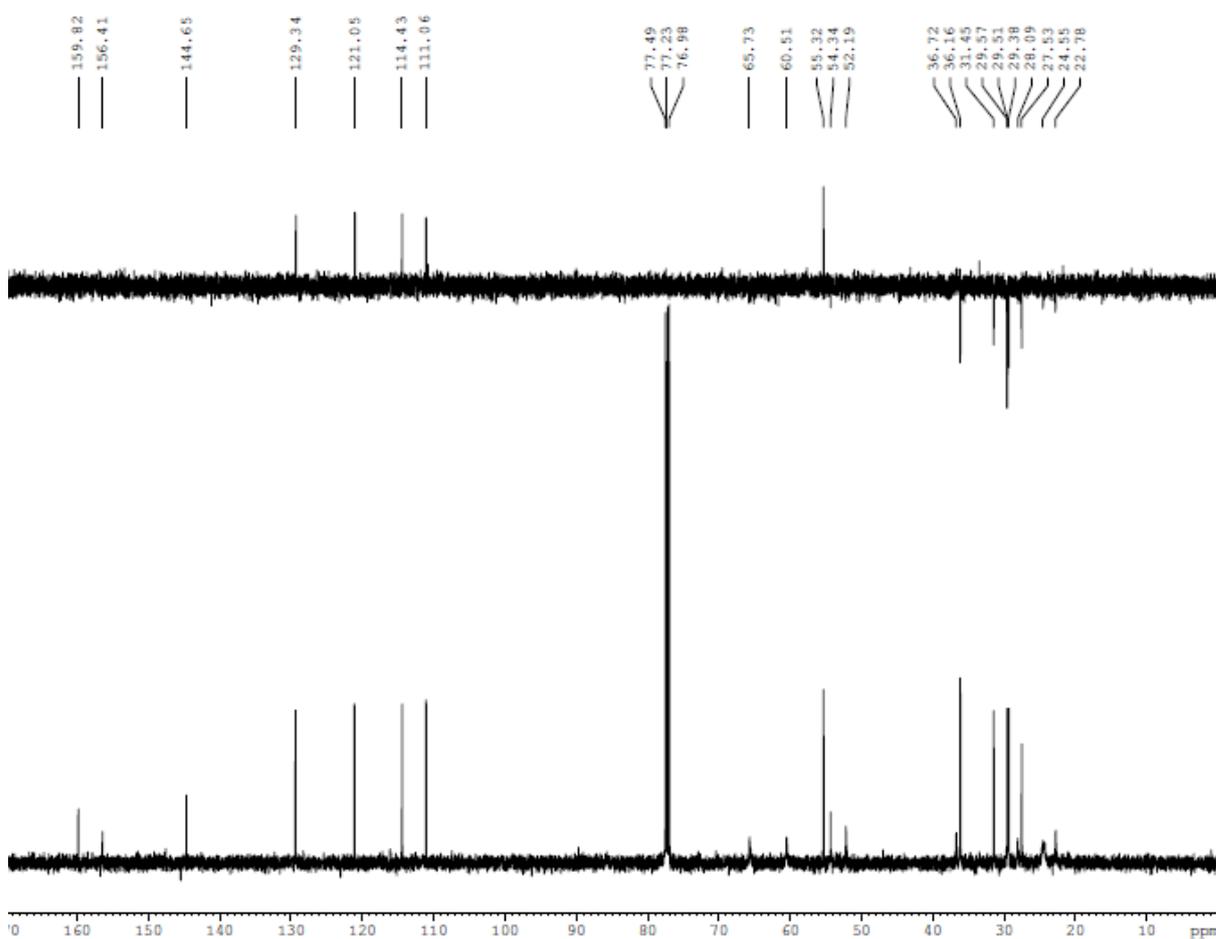
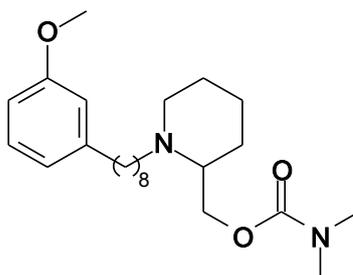
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT258 (71)

ANEXO 74

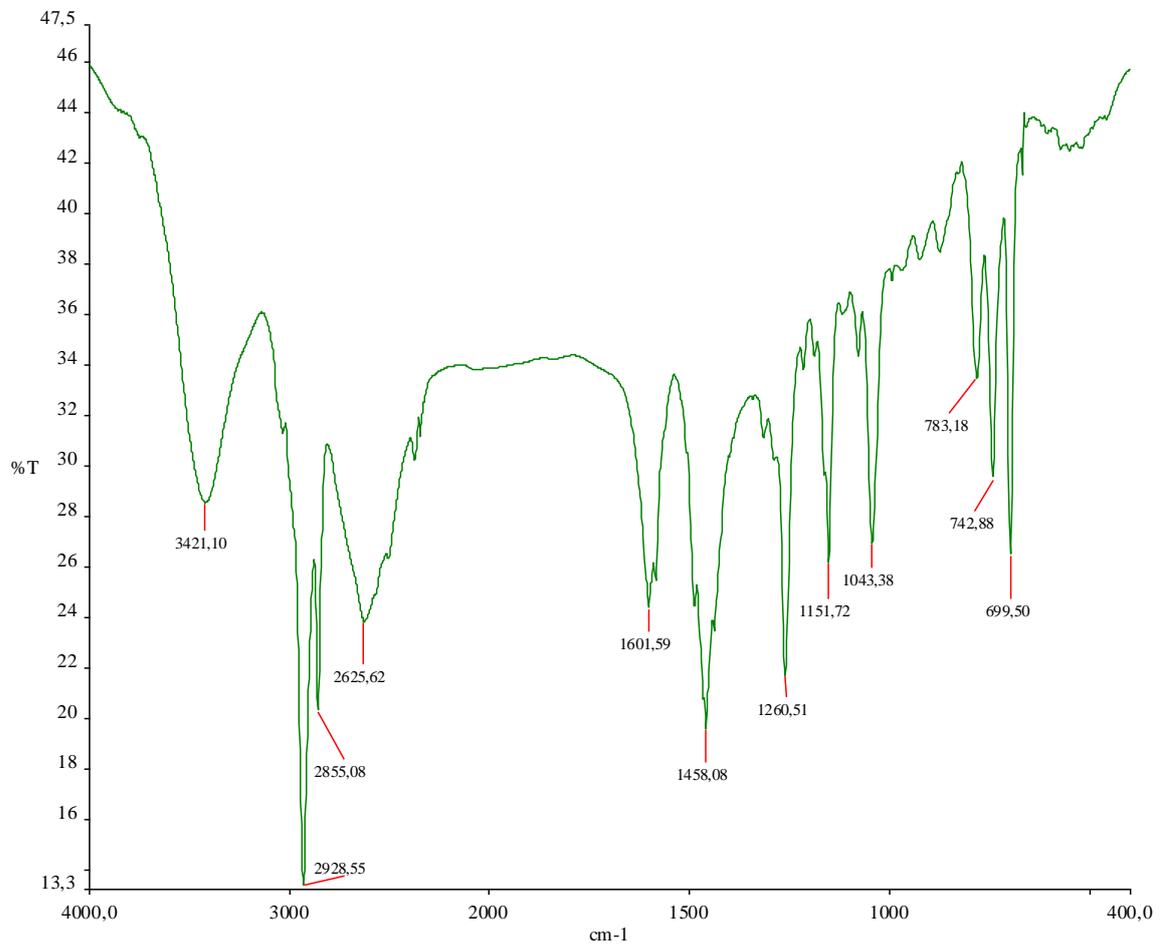
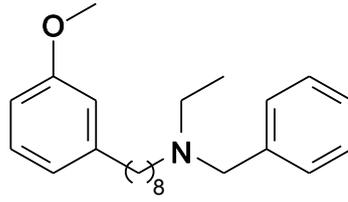


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT258 (71)

ANEXO 75

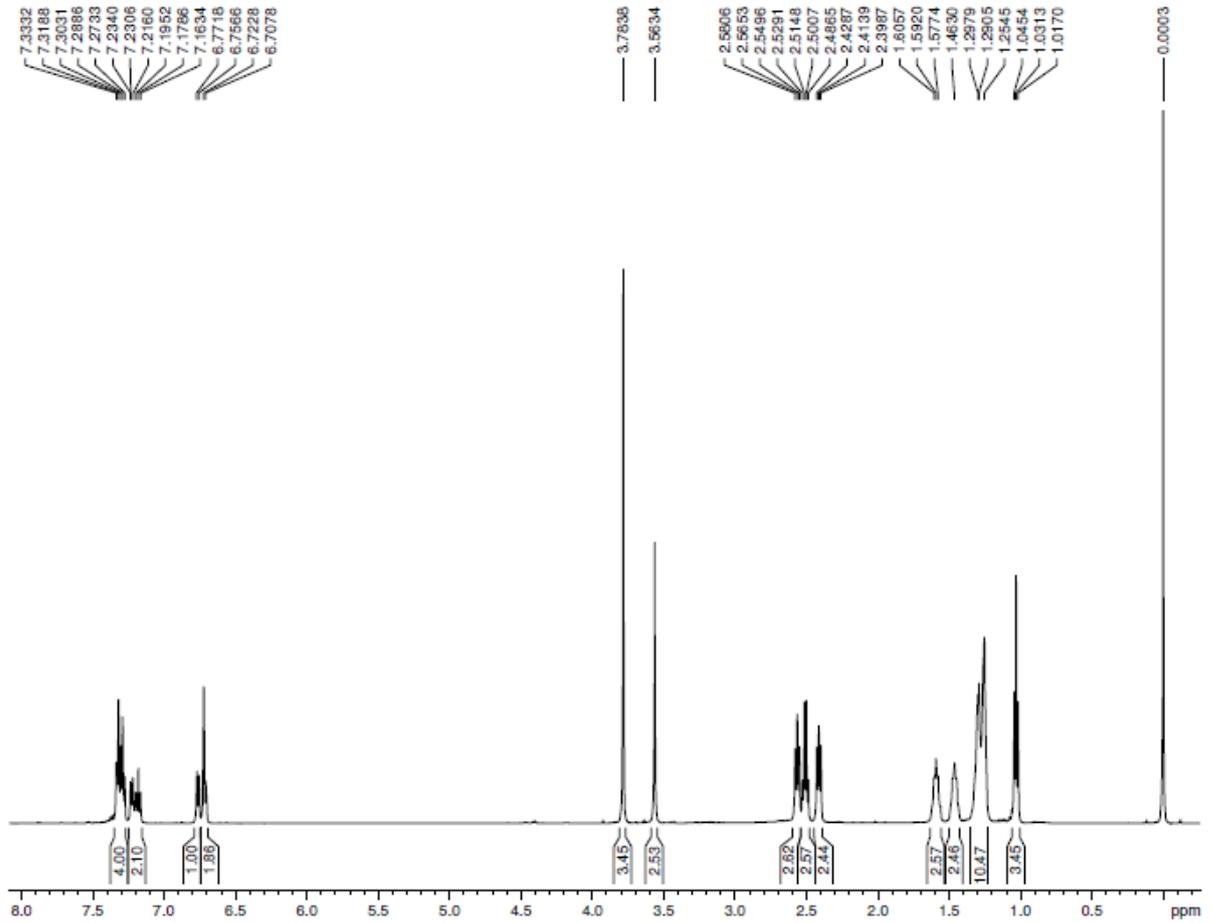
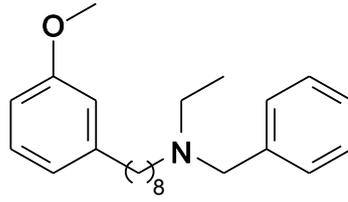
Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT258 (71)

ANEXO 76



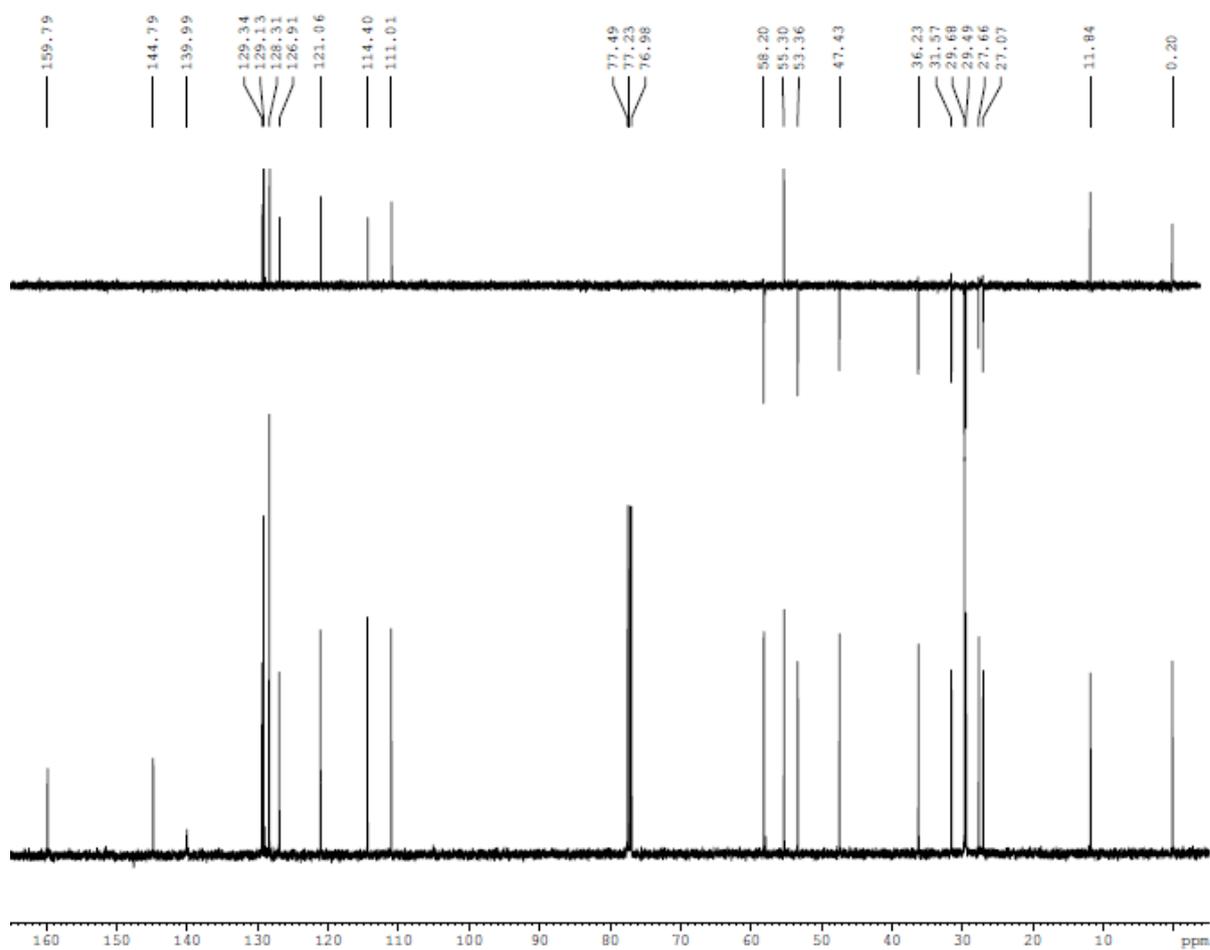
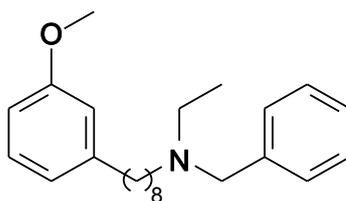
Espectro no Infravermelho (ν cm⁻¹, KBr) – LDT160 (63)

ANEXO 77

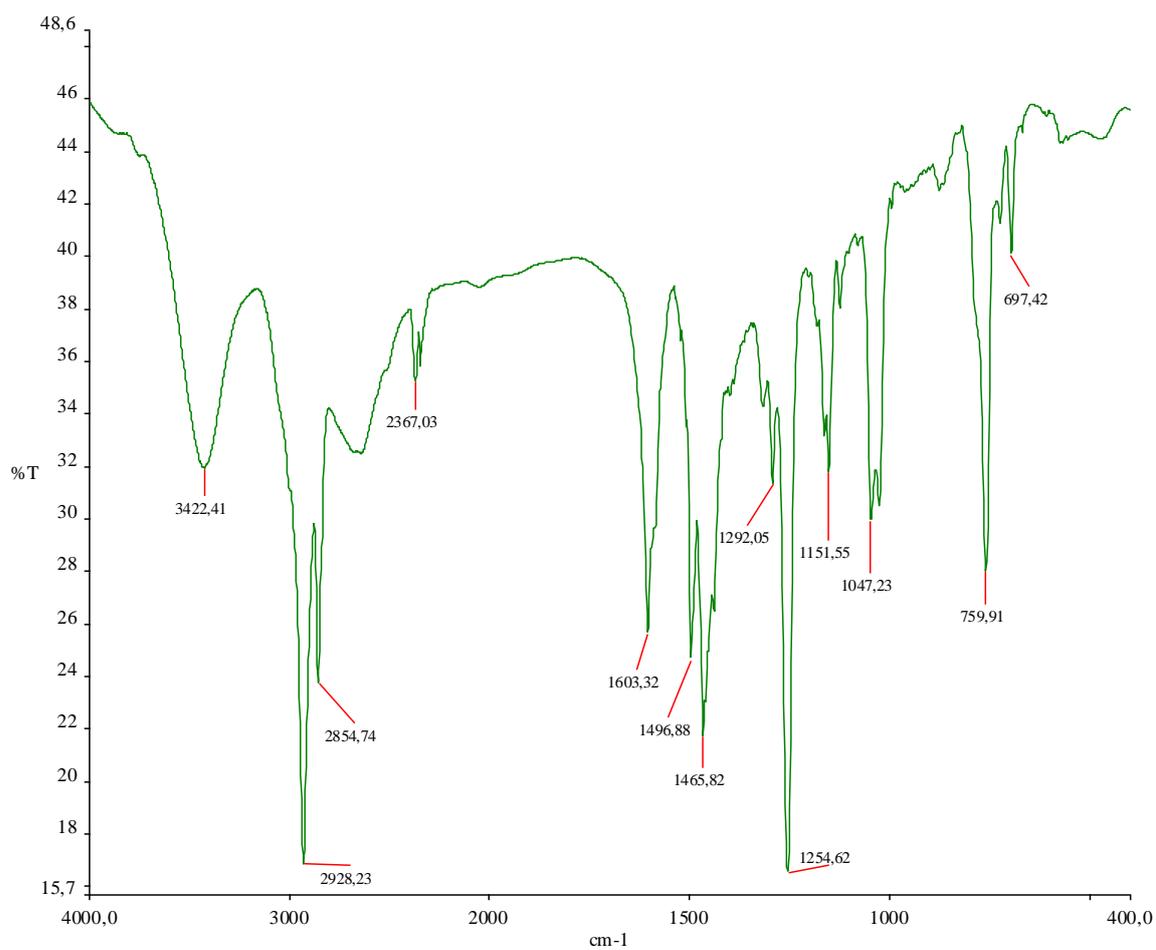
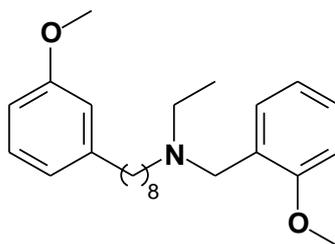


Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) – LDT160 (63)

ANEXO 78

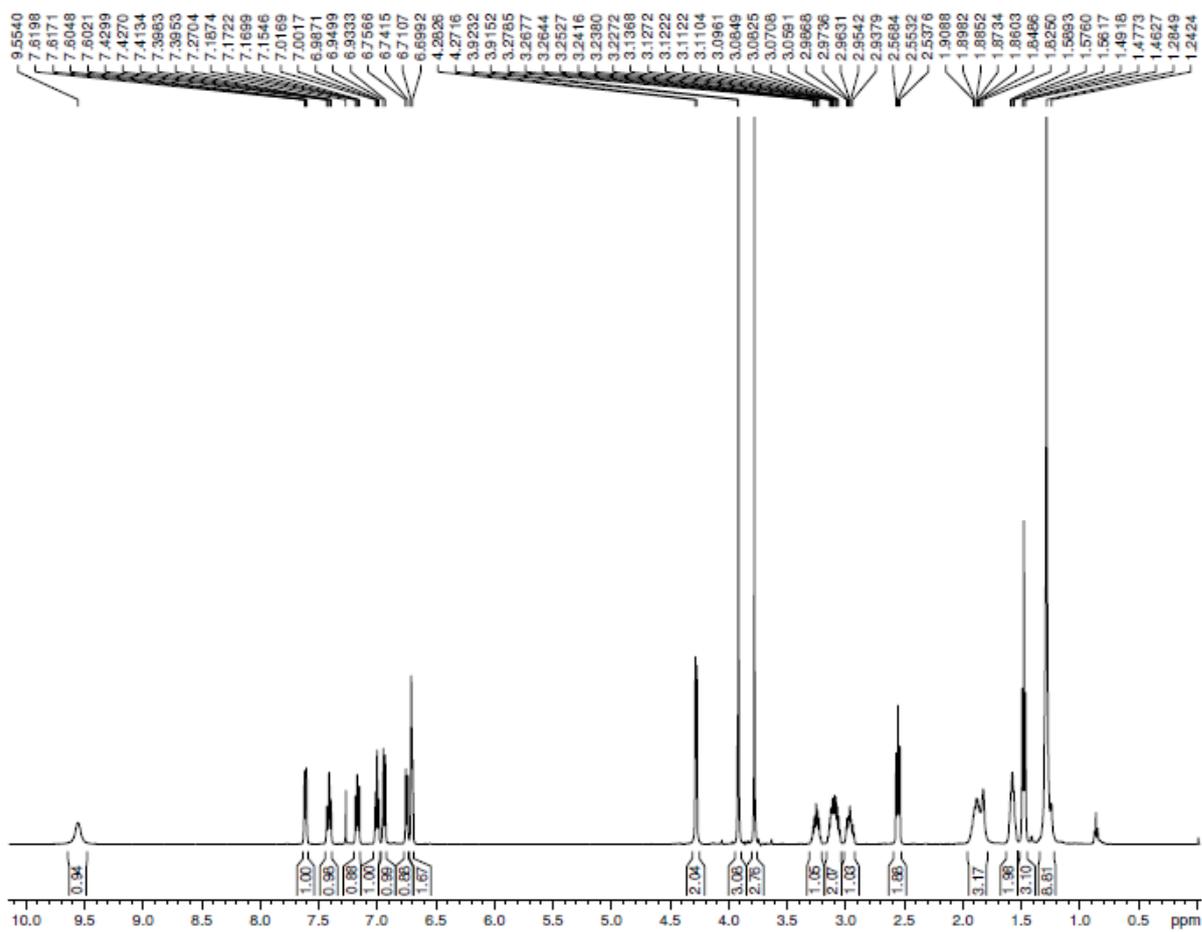
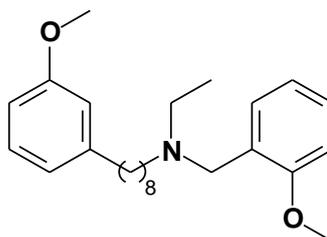
Espectro de RMN ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) – LDT160 (63)

ANEXO 79



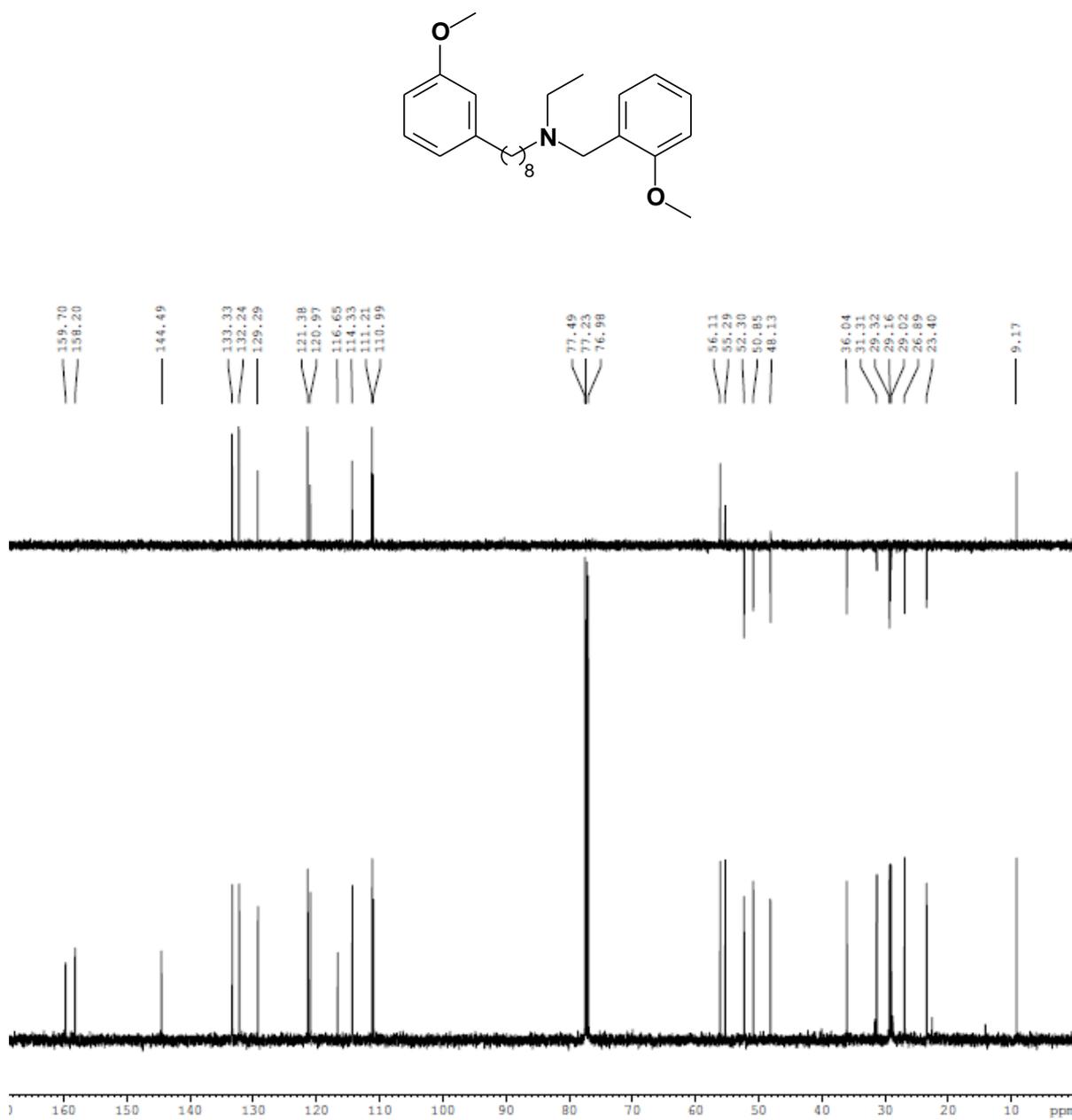
Espectro no Infravermelho (v cm⁻¹, KBr) – LDT161 (72)

ANEXO 80

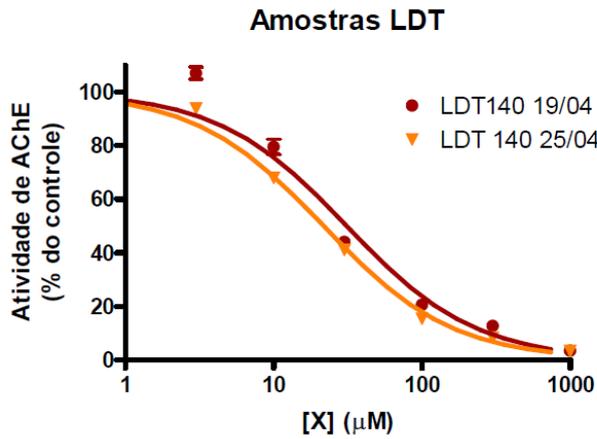


Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) – LDT161 (72)

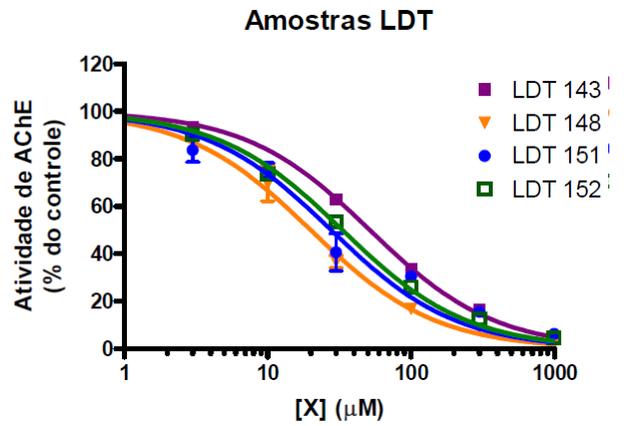
ANEXO 81

Espectro de RMN ¹³C (175 MHz, CDCl₃) – LDT161 (72)

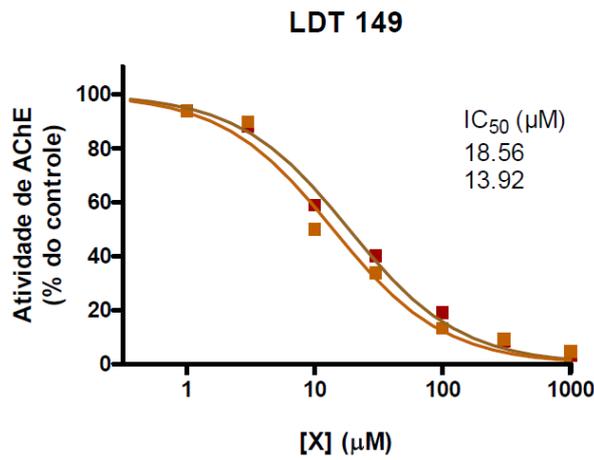
ANEXO 82



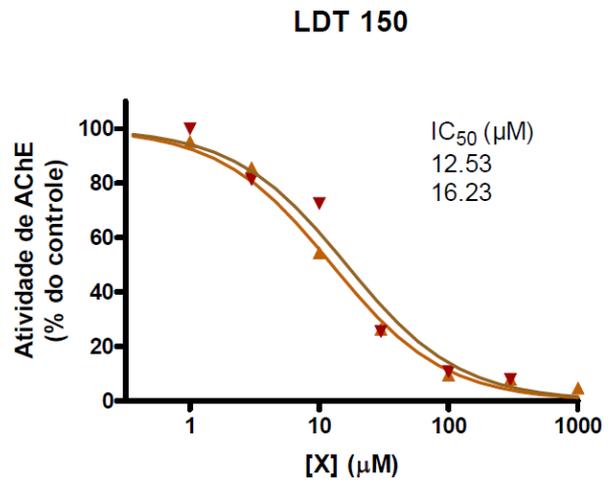
(A) LDT140 (49)



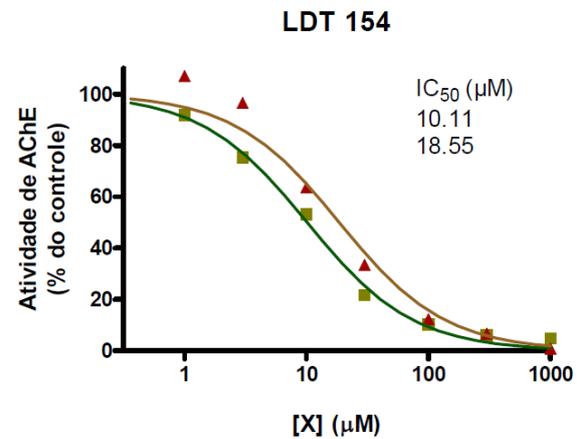
(B) LDT143 (52); LDT148 (55); LDT151 (65); LDT152 (69)



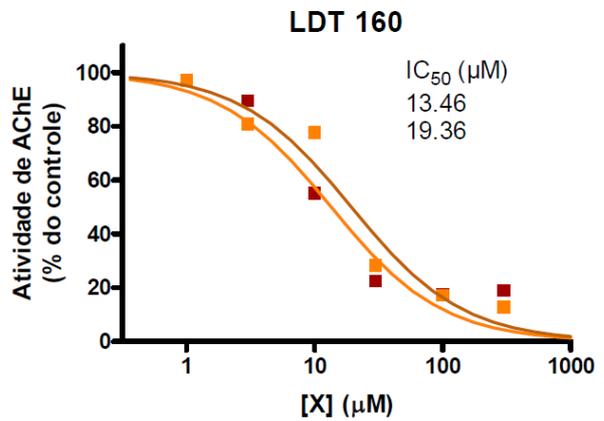
(C) LDT149 (64)



(D) LDT150 (68)



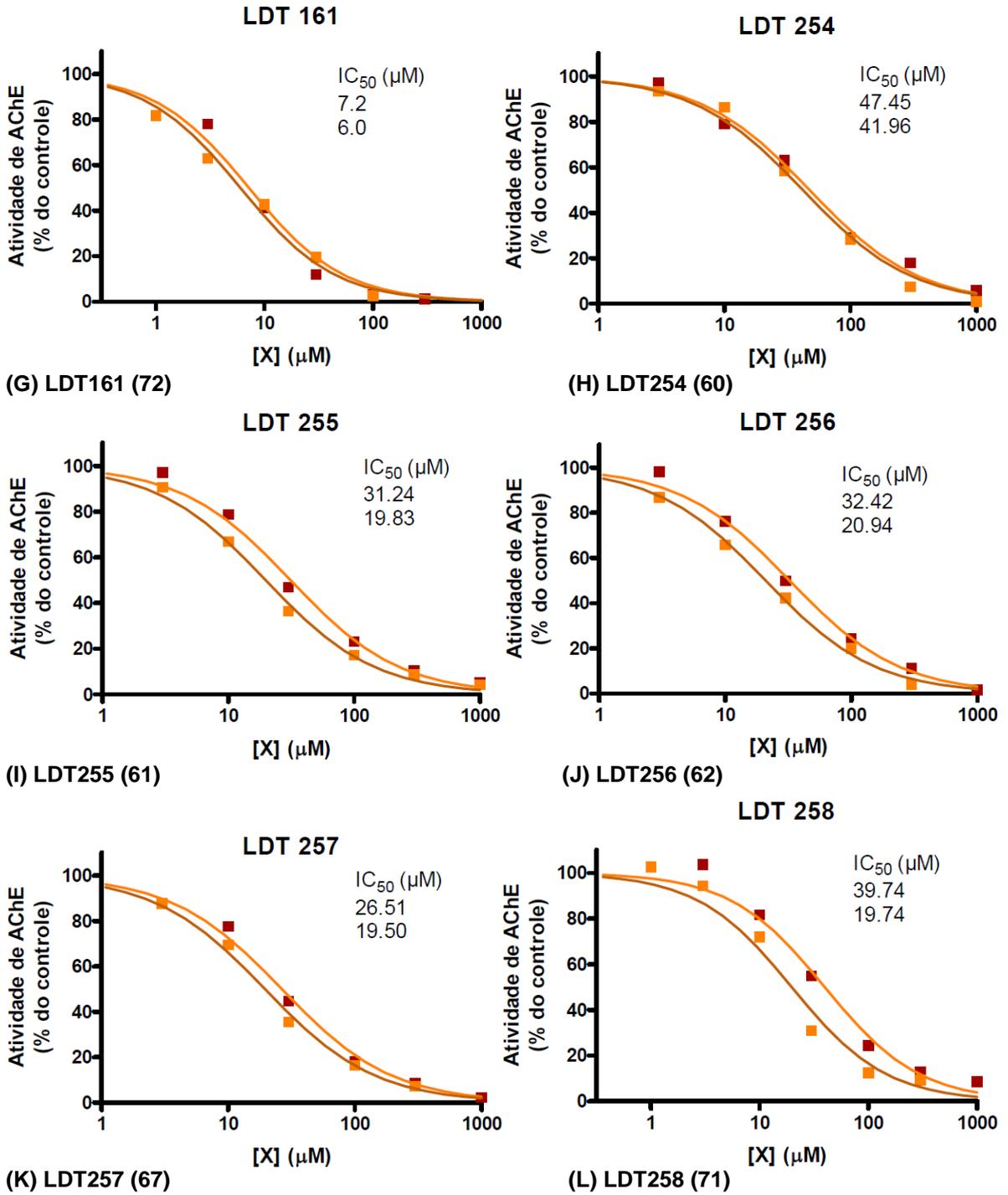
(E) LDT145 (70)



(F) LDT160 (63)

Curva de inibição da acetilcolinesterase, e seus respectivos valores de CI50.

ANEXO 83



Curva de inibição da acetilcolinesterase, e seus respectivos valores de CI50.