

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 05/09/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
"JULIO DE MESQUITA FILHO"  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CÂMPUS DE ARARAQUARA  
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**VOLUME I**

**RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI**

**ARARAQUARA - SP**

**2017**



RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

VOLUME I

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADOR: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Chung Man Chin

**ARARAQUARA - SP**

**2017**

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**C516p** Chelucci, Rafael Consolin  
Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer / Rafael Consolin Chelucci. – Araraquara, 2017.  
2 v. (v1, 210; v2 233 p.) : Il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho".  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas,  
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Chung Man Chin.

1. Doença de Alzheimer. 2. Ftalimida. 3. Óxido nítrico. 4. Inflamação. 5. Microtúbulos.  
I. Chung, Man Chin, orient. I. Título.

**CAPES: 40300005**

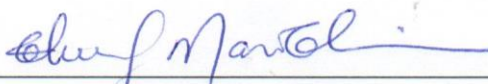
RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 05 de setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



CHUNG MAN CHIN



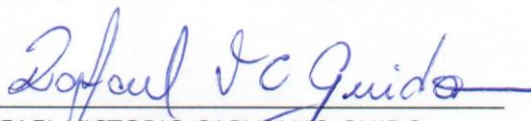
RENATO FARINA MENEGON



LUIZ FERNANDO TAKASE



CINTIA DUARTE DE FREITAS MILAGRE



RAFAEL VICTORIO CARVALHO GUIDO



## **DEDICATÓRIA**

A meus pais, António e Sueli.

A minha esposa Tatiane e nosso gato, Madruga.

*“Eu penso bastante, mas não falo muito.”*

- Anne Frank -





## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Chung Man Chin, que me orientou desde minha iniciação científica, sempre confiando em meu trabalho e em minha capacidade de realizar uma pesquisa séria e de qualidade. Nunca terei palavras para agradecer sua compreensão nos difíceis momentos que passei durante a realização deste doutorado.

Ao Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos, a quem considero um grande amigo e mentor, sua dedicação e capacidade sempre me serviram como grande exemplo.

Ao Prof. Dr. Adriano Defini Andricopulo, e sua aluna Luma Godoy Magalhães, por abrir a porta de seu laboratório - Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC – IFSC/USP), e permitir a realização de ensaios biológicos valorosos para este trabalho.

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alexandra Ivo de Medeiros e sua aluna Ana Carolina Guerta Salina, do Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR/UNESP), pela valiosa contribuição na execução de ensaios biológicos e em todo o processo de discussão dos resultados obtidos.

Aos companheiros do laboratório, alunos, técnicos e professores, pela ajuda que sempre me ofereceram e pelos bons momentos vividos no dia-a-dia do laboratório, sempre com boas conversas e risadas.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (projetos nº 2013/23461-3 e 2014/14980-0), pelo suporte financeiro que muito contribuiu para a realização desta tese.

E a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.



*“Nothing is so fatal to the progress of the human mind as to suppose that our views of science are ultimate; that there are no mysteries in nature; that our triumphs are complete, and that there are no new worlds to conquer.”*

*-Sir. Humphry Davy -*



## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, que leva a perda de neurônios no hipocampo e córtex cerebral, comprometendo funções cognitivas, como memória e raciocínio. As principais características neuropatológicas da DA são a formação e agregação de peptídeos  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), originando as placas senis; e a hiperfosforilação da proteína *tau*, resultando na deposição de emaranhados neurofibrilares (ENF). Juntamente a estes processos ocorre a neuroinflamação e estresse oxidativo, que em conjunto resultam em danos aos neurônios. A DA não possui tratamento capaz de curar ou reduzir a progressão da doença, por conseguinte, há uma clara necessidade que se desenvolva novas abordagens terapêuticas capazes de retardar ou impedir a progressão desta. Este trabalho visa o planejamento, síntese e avaliação da atividade de novas estruturas químicas híbridas, derivadas de ftalimida e furoxano. Os compostos foram idealizados com o intuito de possuir propriedade anti-inflamatória, estabilizadora de microtúbulos e doadoras de óxido nítrico (NO). Dessa forma, espera-se reduzir o processo de neuroinflamação, associado à deposição de proteínas, além de contribuir com a plasticidade sináptica, cognição e memória, atenuando assim os efeitos associados à perda de neurônios nos pacientes. Neste trabalho foram sintetizados 42 compostos finais, destes 36 inéditos. Os resultados obtidos demonstra que moléculas foram capazes de liberar NO em uma faixa de 1,77 a 52,64 % (mol/mol), sendo que as moléculas derivadas de aril-sulfonil furoxano foram as que apresentaram os maiores valores de doação. O valor do coeficiente de partição (Log*P*) das moléculas variou de 1,63 a 6,14, valores condizentes para fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC). Já a avaliação da atividade em microtúbulos (MT) mostrou que os compostos apresentaram atividade variada, podendo em alguns casos induzir a polimerização dos dímeros de tubulina (p. ex. moléculas **10a**, **21b** e **34c**) e em outros impede a formação de microtúbulos (p. ex. molécula **21a**). Com relação à atividade na inibição de TNF- $\alpha$ , nenhum dos compostos avaliados apresentou resultados que demonstram redução na síntese da citocina. Em suma, os compostos obtidos apresentam-se com resultados promissores para alguns dos parâmetros avaliados, no entanto requer uma melhor avaliação no planejamento e execução dos ensaios de atividade anti-inflamatória.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; ftalimida; óxido nítrico; inflamação; microtúbulos.



**ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, which leads to loss of neurons in the hippocampus and cerebral cortex, compromising cognitive functions such as memory and reasoning. The main neuropathological characteristics of AD are the formation and aggregation of  $\beta$ -amyloid peptides ( $\beta$ A), giving rise to the senile plaques; and hyperphosphorylation of tau protein, resulting in the deposition of neurofibrillary tangles (NFT). These processes occur along with neuroinflammation and oxidative stress, which together result in damage to neurons. AD has no treatment capable of curing or reducing the progression of the disease, therefore, there is a clear need to develop new therapeutic approaches capable of delaying or preventing the progression of the disease. This work aims at the planning, synthesis and evaluation of the activity of new hybrid chemical structures, derived from phthalimide and furoxane. The compounds were designed to possess anti-inflammatory, microtubule-stabilizing and nitric oxide (NO) donor properties. Thus, it is expected to reduce the neuroinflammation process, associated with protein deposition, besides contributing to synaptic plasticity, cognition and memory, attenuating the effects associated with the loss of neurons in patients. A total of 42 hybrid compounds were obtained, 36 unpublished. The results show that molecules were capable of releasing NO in a range of 1.77 to 52.64% (mol/mol), the arylsulfonyl furoxane derivatives showed the highest donation values. The partition coefficient (LogP) value of the molecules varied from 1.63 to 6.14, values acceptable for drugs that act on the central nervous system (CNS). The evaluation of the activity in microtubules (MT) showed that the compounds presented varied activity, and in some cases induce the polymerization of the tubulin dimers (e.g. molecules **10a**, **21b** and **34c**) and in others prevent the formation of microtubules (e.g. molecule **21a**). Regarding the activity in inhibition of the cytokine TNF- $\alpha$ , none of the evaluated compounds presented results that show reduction in the synthesis of the same. In conclusion, the obtained compounds present with promising results for some of the evaluated parameters, nevertheless it requires a better evaluation in the planning and execution of the anti-inflammatory activity tests.

**Keywords:** Alzheimer's disease; phthalimide; nitric oxide; inflammation; microtubules.





## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - (A) Alois Alzheimer (1864-1915). (B) Auguste Deter (1850-1906).....	28
<b>Figura 2</b> - Fórmula estrutural dos fármacos disponíveis para o tratamento da DA.....	30
<b>Figura 3</b> - Principais fatores etiológicos relacionados à idade capazes de gerar respostas entre as quais estão as lesões da DA. ....	32
<b>Figura 4</b> - Corte histológico do córtex cerebral de um paciente com DA, placas senis (seta preta) e os ENF (seta vermelha). ....	33
<b>Figura 5</b> - Representação simplificada DA clivagem de PPA.....	35
<b>Figura 6</b> - Processo esquemático da dinâmica de polimerização e despolimerização de microtúbulos. ....	37
<b>Figura 7</b> - <i>Tau</i> em neurônios saudáveis e formação de ENF em tauopatias.....	39
<b>Figura 8</b> - (A) Fórmula estrutural da talidomida; (B) Diferentes isômeros da talidomida.....	43
<b>Figura 9</b> - Representação esquemática da biossíntese de NO, a partir da L-arginina, catalisada pela enzima NO sintase. ....	46
<b>Figura 10</b> - (A) Estrutura do núcleo furoxano; (B) Equilíbrio tautomérico do furoxano.....	48
<b>Figura 11</b> - Mecanismo sugerido para liberação de NO pelos derivados furoxânicos.....	49
<b>Figura 12</b> - Planejamento estrutural dos compostos.....	51
<b>Figura 13</b> - Derivados furoxânicos com potencial atividade no tratamento da DA. ....	53
<b>Figura 14</b> - Compostos híbridos finais planejados e obtidos.....	54
<b>Figura 15</b> - Metodologia geral para obtenção dos intermediários furoxânicos.....	61
<b>Figura 16</b> - Metodologia geral para obtenção dos intermediários ftalimídicos.....	62
<b>Figura 17</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (24a-c), (25a-f), (26a-f) e (27a-f).. ....	63
<b>Figura 18</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (28), (29a-b), (30a-b) e (31a-b).....	64
<b>Figura 19</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (32a-b), (33a-d), (34a-d) e (35a-d).....	65
<b>Figura 20</b> – Procedimento esquemático ensaio de polimerização e estabilização de tubulina baseado em fluorescência. ....	71

<b>Figura 21</b> - Representação esquemática do preparo da microplaca para a determinação da citotoxicidade.....	73
<b>Figura 22</b> - Mecanismo de formação intermediário 3-(hidroximetil)-4-fenil-1,2,5-oxadiazol-2-óxido (2).....	78
<b>Figura 23</b> - Procedimento geral de síntese para a obtenção do intermediário (47), utilizando cloreto de p-toluenossulfonila (40). ....	79
<b>Figura 24</b> - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (3) utilizando cloreto de tionila.....	80
<b>Figura 25</b> - Mecanismo de reação via $SN_2$ para obtenção do intermediário (37).....	82
<b>Figura 26</b> - Mecanismo de reação para obtenção do intermediário (38). ....	83
<b>Figura 27</b> - Mecanismo de síntese para obtenção do intermediário (6b). ....	86
<b>Figura 28</b> - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (7a-b). ....	88
<b>Figura 29</b> - Esquema reacional para a formação do intermediário furoxânico (9).....	90
<b>Figura 30</b> - Esquema proposto para formação do derivado furoxânico (13). ....	95
<b>Figura 31</b> - Mecanismo de reação para obtenção dos intermediários ftalimídicos (18a-c). ...	99
<b>Figura 32</b> - Mecanismo geral de formação de ésteres utilizando derivados de carbodiimida como agente acoplante.....	103
<b>Figura 33</b> - Mecanismo de reação via $SN_2$ para obtenção do composto final (28).....	118
<b>Figura 34</b> - Curva de linearidade dos padrões obtida experimentalmente.....	142
<b>Figura 35</b> - Mecanismo de reação para detecção de nitritos utilizando reagente de Griess. ....	145
<b>Figura 36</b> - Curva analítica obtida através dos valores de absorvância, em 540 nm. ....	146
<b>Figura 37</b> - Gráficos de doação de NO dos compostos híbridos finais c/ L-cisteína e s/ L-cisteína. ....	149
<b>Figura 38</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (2), (6a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	151
<b>Figura 39</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (9), (10a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	152
<b>Figura 40</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (13), (14a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	153

<b>Figura 41</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (18a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	154
<b>Figura 42</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (21a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	155
<b>Figura 43</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (24a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	156
<b>Figura 44</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (25a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	157
<b>Figura 45</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (25d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	158
<b>Figura 46</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (26a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	159
<b>Figura 47</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (26d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	160
<b>Figura 48</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (27a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	161
<b>Figura 49</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (27d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	162
<b>Figura 50</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (28), (29a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	163
<b>Figura 51</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (30a-b), (31a) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	164
<b>Figura 52</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (31b), (32a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	165
<b>Figura 53</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (33a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	166
<b>Figura 54</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (33d), (34a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	167
<b>Figura 55</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (34c-d), (35a) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	168
<b>Figura 56</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (35b-d) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	169
<b>Figura 57</b> – Esquema de reação para conversão do MTT (amarelo) em formazana (azul)...	174

<b>Figura 58</b> – Gráficos de determinação de viabilidade celular do controle talidomida; e dos intermediários (18a-c) e (21a-b). .....	175
<b>Figura 59</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (24a), (25a), (25d), (26c), (26f) e (27a). .....	176
<b>Figura 60</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (27b), (27d), (27e), (27f), (28) e (29b). .....	177
<b>Figura 61</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (30a), (30b), (31a-b) e (32a-b). .....	178
<b>Figura 62</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (33c-d) e (34a-d). .....	179
<b>Figura 63</b> - Gráfico de determinação de viabilidade celular do composto final (35b). .....	180
<b>Figura 64</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, para o controle talidomida; e intermediários (18a-c) e (21a-b). .....	181
<b>Figura 65</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (24a), (25d), (26c), (26f), (27a) e (27b). .....	182
<b>Figura 66</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (27d), (27e), (27f), (28), (29b) e (30a). .....	183
<b>Figura 67</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d). .....	184
<b>Figura 68</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d). .....	185

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Padrões utilizados na determinação da curva $\text{Log}K$ versus $\text{Log}P$ .....	67
<b>Tabela 2</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (2) e (3) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	81
<b>Tabela 3</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (37) e (38) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . .	84
<b>Tabela 4</b> - Deslocamentos químicos do intermediário (5) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ .....	85
<b>Tabela 5</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (6a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	87
<b>Tabela 6</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (7a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	89
<b>Tabela 7</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (10a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	92
<b>Tabela 8</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (11a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	94
<b>Tabela 9</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (13) e (14a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . .....	96
<b>Tabela 10</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (15a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ . ....	98
<b>Tabela 11</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (18a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ ....	100
<b>Tabela 12</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (18a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ ....	102
<b>Tabela 13</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (24a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	105
<b>Tabela 14</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (25a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	107
<b>Tabela 15</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (25d-f) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	109
<b>Tabela 16</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (26a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	111
<b>Tabela 17</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (26d-f) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	113
<b>Tabela 18</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (27a-c) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	115
<b>Tabela 19</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (27d-f) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	117

<b>Tabela 20</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (28) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	119
<b>Tabela 21</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (29a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	121
<b>Tabela 22</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (30a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	123
<b>Tabela 23</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (31a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	125
<b>Tabela 24</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (32a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	127
<b>Tabela 25</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (33a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	129
<b>Tabela 26</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (33c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	131
<b>Tabela 27</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (34a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	133
<b>Tabela 28</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (34c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ ... .....	135
<b>Tabela 29</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (35a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	137
<b>Tabela 30</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (35c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	139
<b>Tabela 31</b> - Comparação entre os valores experimentais de $\text{Log}P$ e valores calculados $\text{CLog}P$ . .....	143
<b>Tabela 32</b> - Porcentagem de produção de nitrito pelos compostos na presença e ausência de cisteína. .....	147

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol
AChE	Acetilcolinesterase
EGTA	Ácido tetra acético de etilenoglicol
ANOVA	Análise de variância
ApoE	Apopoliproteínas
BuChE	Butirilcolinesterase
BACE1	$\beta$ -secretase
P	Coefficiente de partição
CLogP	Coefficiente de partição calculado
LogP	Coefficiente de partição octanol-água
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia liquida de alta eficiência
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DA	Doença de Alzheimer
DL50	Dose letal aguda
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto



DMEM	<i>Dulbecco's modified Eagle's médium</i>
SDS	Duodecil sulfato de sódio
ENF	Emaranhados neurofibrilares
GCs	Enzima guanilato ciclase solúvel
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
SRNS	Espécies de azoto reativo
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
IL	Interleucinas
LPS	Lipopolisacarídeos
MT	Microtúbulos
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
m	Multiplete
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio
NMDA	N-metil-D-aspartato
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal

OMS	Organização mundial de saúde
$\beta$ A	Peptídeo $\beta$ -amiloide
PIPES	Piperazina-1,4-bis(ácido 2-etanosulfônico)
PAM	Proteínas associadas a microtúbulos
PPA	Proteína precursora amiloide
q	Quintupletto
s	Simpleto
SNC	Sistema nervoso central
SNAr	Substituição nucleofílica aromática
SN <sub>2</sub>	Substituição nucleofílica bimolecular
GTP	Trifosfato de guanosina
t	Tripletto
td	Triplo dupletto



---

**SUMÁRIO**

<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	27
1.1 Introdução .....	27
1.2 Histórico da doença de alzheimer .....	27
1.3 Epidemiologia e prevalência da doença de alzheimer .....	28
1.4 Fisiopatologias da doença de alzheimer .....	31
1.5 Tratamento para doença de alzheimer .....	29
1.6 Talidomida e derivados ftalimídicos.....	41
1.7 Óxido nítrico .....	44
<b>2 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL</b> .....	51
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	55
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	57
4.1 Reagentes e solventes .....	57
4.2 Metodologia sintética.....	59
4.3 Métodos analíticos .....	66
4.4 Ensaios biológicos e físico-químicos.....	66
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	77
5.1 Síntese.....	77
5.2 Determinação do coeficiente de partição ( $\text{Log}P_{o/w}$ ) .....	140
5.3 Detecção quantitativa de nitrito .....	144
5.4 Determinação da atividade polimerizadora e estabilizadora de tubulina baseado em fluorescência .....	150
5.5 Quantificação de citocina TNF- $\alpha$ por ensaio de imunoabsorção enzimática.....	173
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	189
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	191



## **1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1 INTRODUÇÃO**

A média de idade da população mundial tem aumentando, nos últimos anos praticamente todos os países apresentam crescimento em número e proporção de idosos (UN, 2015). No ano de 2013 a população global acima dos 60 anos era composta por aproximadamente 900 milhões de pessoas (ADI, 2015). Projeções da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2012), indicam que este número deve saltar para mais de 2 bilhões em 2050.

Em grande parte este aumento decorre de melhorias e avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Apesar do aumento na expectativa de vida indicar melhorias nas condições de vida da população, ela também acarreta em problemas de saúde pública, uma vez que o número de casos de doenças que possuem a idade como um fator de risco, como algumas doenças neurodegenerativas, vem aumentando significativamente (CORBETT et al., 2012; VILELA; CARAMELLI, 2006; WHO, 2012).

As doenças neurodegenerativas compreendem uma vasta quantidade de enfermidades, com diferentes manifestações clínicas (TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2013; TRIPPIER et al., 2013; BRETTSCHEIDER et al., 2015). Mesmo manifestando-se de forma variada, as doenças neurodegenerativas compartilham características comuns como o acúmulo de agregados insolúveis de proteínas (BRETTSCHEIDER et al., 2015), a perda progressiva de células neuronais específicas (BARNHAM; MASTERS; BUSH, 2004) e alterações sinápticas (SOTO, 2003). Uma das formas mais comuns de doença neurodegenerativa é o mal de Alzheimer ou doença de Alzheimer (DA) (UTTARA et al., 2009; NIEOULLON, 2011).

## 6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados pode-se concluir que as metodologias sintéticas utilizadas foram adequados para obtenção dos derivados furoxânicos e ftalimídicos, resultando em um total de 42 compostos finais, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de 8 a 93%. Os intermediários sintéticos, 24 no total, foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , já os compostos híbridos finais foram caracterizados utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e ainda utilizou-se de espectros bidimensionais HSQC e HMBC para auxiliar a elucidação das estruturas.

Com relação ao coeficiente de partição ( $\text{Log}P_{o/w}$ ) obtido experimentalmente por CLAE, pelos resultados obtidos é possível observar que os valores dos compostos finais variam de 1,03 a 6,14. Com estes resultados, a maior parte dos compostos avaliados possuem valores que estão dentro da faixa aceitável para possível permeação de membranas biológicas, exceção feita aos compostos (32a), (33a) e (33c). No entanto, como ressaltado anteriormente, somente a determinação desta variável não é suficiente para afirmar que as moléculas serão capazes de permear membranas biológicas, dentre estas ainda a barreira hematoencefálica.

Para a determinação quantitativa de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) os valores obtidos variaram de 1,77 a 52,64 % de  $\text{NO}_2^-$  (mol/mol). O perfil de doação observado para os compostos finais foi compatível com o descrito na literatura, sendo os compostos derivados de arilsulfonil os que possuem maior capacidade de doação de NO, e os únicos com resultado estatisticamente significativo quando comparado o fator presença e ausência de L-cisteína. Os derivados fenílicos apresentaram volume de doação intermediário e os derivados de metil furoxano foram os que apresentaram menor capacidade de doação, nenhum destes compostos apresentou diferenças em relação à presença ou ausência do aminoácido L-cisteína.

Com relação à determinação da atividade polimerizadora e estabilizadora de tubulina baseado em fluorescência, os compostos apresentaram resultados interessantes e promissores. Os dados obtidos não permitem que seja feita uma relação entre a estrutura e atividade das moléculas, porém vale ressaltar que praticamente todos os compostos finais avaliados até o presente momento mostraram algum tipo de atividade, seja polimerizando, ou estabilizando os microtúbulos. Atividade está que pode ser determinante no possível tratamento da doença de Alzheimer, pois reduzindo a desagregação dos microtúbulos, o neurônio afetado pela doença permaneceria funcional por um maior período de tempo.

Os resultados obtidos no ensaio de quantificação de citocina TNF- $\alpha$  por imunoabsorção enzimática, mostrou que os tanto os intermediários ftalimídicos, quanto os compostos finais, não apresentam atividade nas concentrações avaliadas. No entanto, com base nos resultados observados na literatura, as concentrações selecionadas no experimento proposto podem estar muito abaixo daquelas que apresentam alguma atividade. Requerendo desta forma, uma melhor avaliação quanto ao procedimento experimental adotado.



---

**REFERÊNCIAS**

- ADLER, H. S.; SIMON, A.; GRAULICH, E.; HABERMEIER, A.; BACHER, N.; FRIEBE, A.; CLOSS, E. I.; HABERMEIER, A.; STEINBRINK, K. Neuronal nitric oxide synthase modulates maturation of human dendritic cells. **Journal of Immunology**, v. 184, n. 11, p.6025-6034, 2010.
- AGOSTINHO, P.; CUNHA, R.A.; OLIVEIRA, C. Neuroinflammation, oxidative estresse and the pathogenesis of alzheimer's disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 2766-2778, 2010.
- ALZHEIMER, A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. **Z ges Neurol Psychiat**, v.4, p.356-385, 1911.
- ALZHEIMER, A.; STELZMANN, R. A.; SCHNITZLEIN, H. N.; MURTAGH, F. R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". **Clinical Anatomy**, v. 8, p. 429-431, 1995.
- AKHMANOVA, A.; STEINMETZ, M. O. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight. **Nature Reviews Mol Cell Biology**, v. 16, n. 12, p.711-726, 2015.
- AKIYAMA, H.; BARGER, S.; BARNUM, S.; BRADT, B.; BAUER, J.; COLE, G. M.; COOPER, N. R.; EIKELBOOM, P.; EMMERLING, M.; FIEBICH, B. L.; FINCH, C. E.; FRAUTSCHY, S.; GRIFFIN, W. S.; HAMPEL, H.; HULL, M.; LANDRETH, G.; LUE, L.; MRAK, R.; MACKENZIE, I. R.; McGEER, P. L.; O'BANION, M. K.; PACHTER, J.; PASINETTI, G.; PLATA-SALAMAN, C.; ROGERS, J.; RYDEL, R.; SHEN, Y.; STREIT, W.; STROHMEYER, R.; TOOYOMA, I.; VAN MUISWINKEL, F. L.; VEERHUIS, R.; WALKER, D.; WEBSTER, S.; WEGRZYNIAK, B.; WENK, G.; WYSS-CORAY, T. Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 3, p. 383-421, 2000.
- AKOURY, E.; GAJDA, M.; PICKHARDT, M.; BIERNAT, J.; SORAYA, P.; GRIESINGER, C.; MANDELKOW, E.; ZWECKSTETTER, M. Inhibition of tau filament formation by conformational modulation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 7, p.2853-2862, 2013.
- AMOS, L. A.; LÖWE, J. How Taxol stabilises microtubule structure. **Chemistry & Biology**, v. 6, n. 3, p.R65-69, 1999.
- APPLEBY, B. S.; NACOPOULOS, D.; MILANO, N.; ZHONG, K.; CUMMINGS, J. L. A review: treatment on Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 35, n. 1-2, p.1-22, 2013.
- APRAHAMIAN, I.; STELLA, F.; FORLENZA, O. V. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? **Indian Journal of Medical Research**, v. 138, n. 4, p. 449-460, 2013.
- ARNOTT, J. A.; KUMAR, R.; PLANEY, S. L. Lipophilicity Indices for drug development. **Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, v. 1, n. 1, p.321-36, 2013.

BALLATORE, C.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, p.663-672, 2007.

BALLATORE, C.; BRUNDEN, K. R.; HURY, D. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M.; SMITH, A. B. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 21, p. 8979-8996, 2012.

BARRETO, R. L.; CORREIA, C. R. D.; MUSCARA, M. N. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p.1046-1054, 2005.

BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 3, p. 208-214, 2004.

BARLETT, J. B.; DREDGE, K.; DALGLEISH, A. G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p.314-322, 2004.

BARTUS, R. T.; DEAN, R. L.; BEER, B.; LIPPA, A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. **Science**, v. 217, n. 4558, p. 408-414, 1982.

BASSIL, N.; MOLLAEI, C.; Alzheimer's dementia: A brief review. **Journal Medical Libanais**, v. 60, n. 4, p.192-199, 2012.

BEEDESSEE, G.; RAMANJOOLOO, A.; SURNAM-BOODHUN, R.; SOEST, R. W.; MARIE, D. E. Acetylcholinesterase-inhibitory activities of the extracts from sponges collected in mauritis waters. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, n. 3, p.442-451, 2013.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxyxynitrite: the good, the bad, and ugly. **American Journal of Physiology**, v. 271, p.C1424-1437, 1996.

BEHARRY, C.; COHEN, L.S.; DI, J.; IBRAHIM, K.; BRIFFA-MIRABELLA. S.; ALONSO, A. C. Tau-Induced Neurodegeneration: Mechanisms and Targets. **Neuroscience Bulletin**, v. 30, n. 2, p.346-358, 2014.

BERNHARDIA, R.; EUGENÍN, J. Microglial reactivity to beta-amyloid is modulated by astrocytes and proinflammatory factors. **Brain Research**, v. 1025, n. 1-2, p.186-193, 2004.

BHAT, M. A.; AL-OMAR, M. A. Synthesis, Characterization and in vivo Anticonvulsant and Neurotoxicity Screening of Schiff Bases of Phthalimide. **Acta Poloniae Pharmaceutica & Drug Research**, v. 68 n. 3, p.375-380, 2011.

BIRD, T. D.; Alzheimer Disease Overview. **GeneReviews**, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>. Acesso em: 14 de Outubro de 2013.

BONNE, D.; SIMON, C.; PANTALONI, D. 4',6-Diamidino-2-phenylindole, a fluorescent probe for tubulin and microtubules. **Journal of Biological Chemistry**, n. 260, p. 2819-2825, 1985.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, E. Talidomida – novas perspectivas para utilização como anti-inflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003.

BRETTSCHNEIDER, J.; DEL TREDICI, K.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 2, p.109-120, 2015.

BRONZUOLI, M. R.; IACOMINO, A.; STEARDO, L.; SCUDERI, C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Journal of Inflammation Research**, v. 9, p. 199-208, 2016.

BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 10, p.783-793, 2009.

BRYAN, N. S.; GRISHAM, M. B. Methods to Detect Nitric Oxide and its Metabolites in Biological Samples. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 43, n. 5, p.645–657, 2007.

BULIC, B.; PICKHARDT, M.; MANDELKOW, E. Progress and developments in tau aggregation inhibitors for Alzheimer disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 11, p. 4135-4155, 2013.

BURGAUD, J. L.; ONGINI, E.; DEL SOLDATO, P. Nitric oxide-releasing drugs: a novel class of effective and safe therapeutic agents. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 962, p.360-371, 2002.

BUROV, O. NKLETSKII, M. E.; FEDIK, N. S.; LISOVIN, A. V.; KURBATOV, S. V. Mechanism of thiol-induced nitrogen(II) oxide donation by furoxans: a quantum-chemical study. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 51 (11/12), p. 951-960, 2015.

CALABRESE, V.; MANCUSO, C.; CALVANI, M.; RIZZARELLI, E.; BUTTERFIELD, D. A.; STELLA, A. G. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 10, p.766-775, 2007.

CALABRESE, L.; FLEISCHER, A. B. Thalidomide: current and potential clinical applications. **American Journal of Medicine**, v. 108, n. 6, p.487-495, 2000.

CARLESII, C.; PASQUALI, L.; PIAZZA, S.; LOGERFO, A.;LENCO, E.C.; ALESSI, F.; SICILIANO, G.; Strategies for clinical approach to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. **Archives Italiennes de Biologie**, v. 149, p.151-167, 2011.

CASTELLANI, R. J.; LEE, H. G.; ZHU, X.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Alzheimer disease pathology as a host response. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 67, n. 6, p.523-531, 2008.

CAVALLUCCI, V.; D'AMELIO, M.; CECCONI, F. A $\beta$  toxicity in Alzheimer's disease. **Molecular Neurobiology**, v. 45, n. 2, p.366-378, 2012.

CENA, C.; VISENTIN, S.; DI STILO, A.; BOSCHI, D.; FRUTTERO, R.; GASCO, A. Studies on agents with mixed no-dependent and calcium channel antagonistic vasodilating activities, **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 2, p.157-165, 2001.

CENA, C.; BOSCHI, D.; TRON, G. C.; CHEGAEV, K.; LAZZARATO, L.; STILO, A. Di; ARAGNO, M.; FRUTTERO, R.; GASCO, A. Development of a new class of potential antiatherosclerosis agents: NO-donor antioxidants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 24, p. 5971–5974, 2004.

CENA, C.; BERTINARIA, M.; BOSCHI, D.; GIORGIS, M.; GACO, A. Use of the furoxans (1,2,5-oxadiazole 2-oxide) system in the design of new NO-donor antioxidant hybrids. **Archieve for Organic Chemistry**, v. 2006, n. 7, p.301-309, 2006.

CERECETTO, H.; PORCAL, W. Pharmacological properties of furoxans and benzofuroxans: recent developments. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 1, p.57-71, 2005.

CERECETTO, H.; MAIO, R. Di; GONZALEZ, M.; RISSO, M.; SAENZ, P.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C.; OLEA-AZAR, C. 1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity Relationships. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 1941–1950, 1999.

CERECETTO, H.; DIAS, E.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; PACCE, S.; SAENZ, P.; SEOANE, G.; SUESCUN, L.; MOMBRÚ, A.; FERNÁNDEZ, G.; LEMA, M.; VILLALBA, J. Synthesis and Herbicidal Activity of N-Oxide Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.48, n. 7, p.2995-3002, 2000.

CHEGAEV, K.; FEDERICO, A.; MARINI, E.; ROLANDO, B.; FRUTTERO, R.; MORBIN, M.; ROSSI, G.; FUGNANESI, V.; BASTONE, A.; SALMONA, M.; BADIOLA, N. B.; GASPARINI, L.; COCCO, S.; RIPOLI, C.; GRASSI, C.; GASCO, A. NO-donor thiocarbocyanines as multifunctional agents for Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 15, p.4688-4698, 2015.

CHEN, Z.; CHEN, B.; XU, W.; LIU, R.; YANG, J.; YU, C. Effects of PTEN inhibition on regulation of tau phosphorylation in an okadaic acid-induced neurodegeneration model. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 30, n. 6, p.411-419, 2012.

CHEN, Z.; WEBER, S. G. A High-Throughput Method for Lipophilicity Measurement. **Analytical Chemistry**, v.79, n. 3, p.1043-1049, 2007.

CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organo-main-group chemistry 1: sulfur. In: *Organic Chemistry*. 2nd. ed. New York: Oxford University Press Inc., 2012b. p. 1249–1277.

CLARK, D. E. *In silico* prediction of blood-brain barrier permeation. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 20, p.927-933, 2003.

CREWS, L.; MASLIAH, E.; Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Human Molecular Genetics**, v. 19, p. R12-R20, 2010.

CONDE, C.; CÁCERES, A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, p.319-332, 2009.

CORBETT, A.; PICKETT, J.; BURNS, A.; CORCORAN, J.; DUNNETT, S. B.; EDISON, P.; HAGAN, J. J.; HOLMES, C.; JONES, E.; KEARNS, I.; KEHOE, P.; MUDHER, A.; PASSMORE, A.; SHEPHERD, N.; WALSH, F.; BALLARD, C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.11(11), p. 833-846, 2012.

CORRADA, M.M.; BROOKMEYER, R.; BERLAU, D.; PAGANINI-HILL, A.; KAWAS, C.H. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. **Neurology**, v. 71, n. 5, p.337-343, 2008.

CUMMINGS, J. L. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 1, p.59-67, 2004.

CUMMINGS, J. L.; BACK, C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 6, p. S64-78, 1998.

DAȔBROWSKA, M.; STAREKA, M.; SKUCIŃSKIB, J. Lipophilicity study of some non-steroidal anti-inflammatory agents and cephalosporin antibiotics: A review. **Talanta**, v. 86, p. 35-51, 2011.

DANYZ, W.; PARSONS, C. G.; Alzheimer's disease,  $\beta$ -amiloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, n. 2, p.324-352, 2012.

DAHM, R.; Alzheimer's discovery. **Current Biology**, v. 16, n. 21, R906-R-910, 2006.

DE-BLANCO, E. J. C.; PANDIT, B.; HU, Z.; SHI, J.; LEWIS, A.; LI, P. K. Inhibitors of NF- $\kappa$ B derived from thalidomide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 21, p.6031–6035, 2007.

DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 36, n. 5, p.197-202, 2009.

DENT, E. W. Of microtubules and memory: implications for microtubule dynamics in dendrites and spines. **Molecular Biology of the Cell**, v. 28, n. 1, p.1-8, 2017.

DETRAIT, E. R.; DANIS, B.; LAMBERTY, Y.; FOERCH, P. Peripheral administration of an anti-TNF-alpha receptor fusion protein counteracts the amyloid induced elevation of hippocampal TNF-alpha levels and memory deficits in mice. **Neurochemistry International**, v. 72, p. 10-13, 2014.

DI CARLO, M.; GIACOMAZZA, D.; SAN BIAGIO, P. L. Alzheimer's disease: biological aspects, therapeutic perspective and diagnostic tools. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 24, n. 24, p.1-17, 2012.

DODEL, R.; BALAKRISHNAN, K.; KEYVANI, K.; DEUSTER, O.; NEFF, F.; ANDREI-SELMER, L. C.; RÖSKAM, S.; STÜER, C.; AL-ABED, Y.; NOELKER, C.; BALZER-GELDSETZER, M.; OERTEL, W.; DU, Y.; BACHER, M. Naturally occurring

autoantibodies against beta-amyloid: investigating their role in transgenic animal and in vitro models of Alzheimer's disease. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 15, p.5847-5854, 2011.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

DUTRA, L. A.; DE ALMEIDA, L.; PASSALACQUA, T. G.; REIS, J. S.; TORRES, F. a E.; MARTINEZ, I.; PECCININI, R. G.; CHIN, C. M.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; FRUTTERO, R.; GRAMINHA, M. a S.; DOS SANTOS, J. L. Leishmanicidal activities of novel synthetic furoxan and benzofuroxan derivatives. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n. 8, p. 4837-4847, 2014.

DUTRA, L. A. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos compostos 1,2,5-oxadiazol-2-N-óxido úteis como preventivos de aterotrombose. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2013.**

EFREMOV, I. V.; VAJDOS, F. F.; BORZILLERI, K. A.; CAPETTA, S.; CHEN, H.; DORFF, P. H.; DUTRA, J. K.; GOLDSTEIN, S. W.; MANSOUR, M.; McCOLL, A.; NOELL, S.; OBORSKI, C. E.; O'CONNELL, T. N.; O'SULLIVAN, T. J.; PANDIT, J.; WANG, H.; WEI, B.; WITHKA, J. M. Discovery and optimization of a novel spiropyrolidine inhibitor of  $\beta$ -secretase (BACE1) through fragment-based drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, n. 21, p.9069-9088, 2012.

ESPLUGUES, J. V. NO as a signalling molecule in the nervous system. **British Journal of Pharmacology**, v.135, n. 5, p.1079-1095, 2002.

FAN, L.; CHIU, M. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 19, n. 4, p. 228-245, 2010.

FANARA, P.; HUSTED, K. H.; SELLE, K.; WONG, P. Y.; BANERJEE, J.; BRANDT, R.; HELLERSTEIN, M. K. Changes in microtubule turnover accompany synaptic plasticity and memory formation in response to contextual fear conditioning in mice. **Neuroscience**, v. 168, p.167-178, 2010.

FRANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. **Lancet**, v. 363, n. 9423, p.1802-1811, 2004.

FARRAR, W. V. The 3,4-bisarenesulphonylfuroxans. **Journal of the Chemical Society**, p.904-906, 1964.

FERNANDES, G. F. S. Planejamento, síntese e avaliação anti *Mycobacterium tuberculosis* de novos derivados N-óxidos. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2016.**

FERETTI, M. T.; BRUNO, M. A.; DUCATENZEILER, A.; KLEIN, W. L. Intracellular A $\beta$ -oligomers and early inflammation in a model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 7, p.1329-1342, 2012.

FERRI, C. P.; SCHOENBORN, C.; KALRA, L.; ACOSTA, D.; GUERRA, M.; HUANG, Y.; JACOB, K. S.; RODRIGUEZ, J. J.; SALAS, A.; SOSA, A. L.; WILLIAMS, J. D.; LIU, Z.; MORIYAMA, T.; VALHUERDI, A.; PRINCE, M. J. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, p. 1074-1082, 2011.

FERSHTAT, L. L.; STRUCHKOVA, M. I.; GOLOVESHKIN, A. S.; BUSHMARINOV, I. S.; MAKHOV, N. N. Dinitrogen Trioxide–Mediated Domino Process for the Regioselective Construction of 4-Nitrofuraxans from Acrylic Acids. **Heteroatom Chemistry**, v. 25, n. 4, p.226–237, 2014.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, v.33, n. 7, p.829-837, 2012.

FRUTTERO, R.; SORBA, G.; ERMONDI, G.; LOLLI, M.; GASCO, A. Unsymmetrically substituted furoxans. XVII. Structural investigations in benzenesulfonylfuroxan derivatives and related compounds. **Il Farmaco**. v. 52, n. 6-7, p.405–410,1997.

FRUTTERO, R.; DI STILO, D.; GASCO, A. The furoxan system as a useful tool for balancing “hybrids” with mixed  $\alpha$ -antagonist and NO-like vasodilator activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 25, p. 4944-4949, 1995.

FRUTTERO, R.; FERRAROTTI, B.; SERAFINO, A.; DI STILO, A.; GASCO, A. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 11. Methylfuroxancarbaldehydes. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 5, p.1345–1347, 1989.

FUKUMURA, D.; KASHIWAGI, S.; JAIN, R. K. The role of nitric oxide in tumour progression. **Nature Reviews Cancer**, v.6, n. 7, p.521-534, 2006.

FURNISS, B. S.; HANNAFORD, A. J.; SMITH, P. W. G.; TATCHELL, A. R. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**, 5ed.; New York: Longman Scientific & Technical, 1991.

GABRIEL, S. Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v.20, p.2224–2236, 1887.

GALLI, U.; LAZZARATO, L.; BERTINARIA, M.; SORBA, G.; GASCO, A.; PARAPINI, S.; TARAMELLI, D. Synthesis and antimalarial activities of some furoxan sulfones and related furazans. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.40, n. 12, p. 1335–1340, 2005.

GARCIA, M. L.; CLEVELAND, D. W. Going new places using an old MAP: tau, microtubules and human neurodegenerative disease. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 13, n. 1, p.41-48, 2001.

GARTHWAITE, J.; GARTHWAITE, G.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. **European Journal of Pharmacology**, v. 172, p.413-416, 1989.

GARTHWAITE, J.; BOULTON, C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p.683-706, 1995.

GASCO, A.; FRUTTERO, R.; SORBA, G.; DI STILO, A.; CALVINO, R. NO donors: Focus on furoxan derivatives. **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 5, p.973-981, 2004.

GASCO, A.; BOULTON, A. J. Furazans and furazan oxides. Part IV. The structures and tautomerism of some unsymmetrically substituted furoxans. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, p.1613-1617, 1973.

GASCO, A. M.; FRUTTERO, R.; SORBA, G.; GASCO A. Phenylfuroxancarbaldehydes and related compounds. **Liebigs Ann. Chem.**, v. 11, p.1211-1213, 1991.

GENG, J.; MENG, L.; WU, L.; REN, J.; QU, X. Liberation of copper from amyloid plaques: making a risk factor useful for Alzheimer's disease treatment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 25, p.9146-9155, 2012.

GHOSH, A. K.; VENKATESWARA, R.; YADAV, N. D.; ANDERSON, D. D. Structure-based design of highly selective  $\beta$ -secretase inhibitors: synthesis, biological evaluation, and protein-ligand x-ray crystal structure. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, n. 21, p.9195-9207, 2012.

GLEESON, M. P. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 4, p.817-34, 2008.

GOEDERT, M.; SPILLANTINI, M. G.; JAKES, R.; RUTHERFORD, D.; CROWTHER, R. A. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. **Neuron**, v. 3, p.519-526, 1989.

GRIESS, P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselsky und Benedikt „Ueber einige Azoverbindungen“, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** v.12, n. 1, p.426-428, 1879.

GUZIOR, N.; WIECKOWSKA, A.; PANEK, D.; MALAWSKA, B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 373-404, 2015.

HAMPEL, H.; FRANK, R.; BROICH, K.; TEIPEL, S. J.; KATZ, R. G.; HARDY, J.; HERHOLZ, K.; BOKDE, A. L.; JESSEN, F.; HOESSLER, Y. C.; SANHAI, W. R.; ZETTERBERG, H.; WOODCOOK, J.; BLENNOW, K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. **Nature Reviews: Drug Discovery**, v. 9, n. 4, p.560-574, 2010.

HANLEY, M. R.; IVERSEN, L. L. Muscarinic cholinergic receptors in rat corpus striatum and regulation of guanosine cyclic 3',5'-monophosphate. **Molecular Pharmacology**, v.14, n. 2, p.246-255, 1978.

HARRINGTON, C. R. The molecular pathology of Alzheimer's disease. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 22, n. 1, p.11-22, 2012.

HASHIMOTO, Y.; Structural development of biological response modifiers based on thalidomide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 3, p.461-479, 2002.



HENEKA, M. T.; CARSON, M. J.; EL KHOURY, J.; LANDRETH, G. E.; BROSSERON, F.; FEINSTEIN, D. L.; JACOBS, A. H.; WYSS-CORAY, T.; VITORICA, J.; RANSOHOFF, R. M.; HERRUP, K.; FRAUTSCHY, S. A.; FINSSEN, B.; BROWN, G. C.; VERKHRATSKY, A.; YAMANAKA, K.; KOISTINAHO, J.; LATZ, E.; HALLE, A.; PETZOLD, G. C.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M. L.; PERRY, H.; HOLMES, C.; BAZAN, N. G.; BROOKS, D. J.; HUNOT, S.; JOSEPH, B.; DEIGENDESCH, N.; GARASCHUK, O.; BODDEKE, E.; DINARELLO, C. A.; BREITNER, J. C.; COLE, G. M.; GOLENBOCK, D. T.; KUMMER, M. P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, v. 14, p.388-405, 2015.

HENSLEY, K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: mechanisms, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.21, n. 1, p. 1-14, 2010.

HEPPNER, F. L.; RANSOHOFF, R. M.; BECHER, B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 358-372, 2015.

HERNÁNDEZ, P.; ROJAS, R.; GILMAN, R. H.; SAUVAIN, M.; LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p.64-74, 2013.

HOSOYA, K.; YAMAMOTO, A.; AKANUMA, S.; TACHIKAWA, M. Lipophilicity and transporter influence on blood-retinal barrier permeability: a comparison with blood-brain barrier permeability. **Pharmaceutical Research**, v. 27, p.2715-2724, 2010.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1204-1222, 2012.

HUR, E.; LEE, B. D. Microtubule-Targeting Agents Enter the Central Nervous System (CNS): Double-edged Swords for Treating CNS Injury and Disease. **International Neurology Journal**, v. 18, n. 4, p.171-178, 2014.

ITO, T.; HANDA, H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. **Congenital Anomalies**, v. 52, n. 1, p.1-7, 2012.

IQBAL, k.; LIU, F.; GONG, C.; GRUNDKE-IQBAL, I. Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. **Current Alzheimer Research**, v. 7, n. 8, p.1-7, 2012.

JARVIS, L. M. The next chapter In treating Alzheimer's. **Chemical & Engineering News**, v. 93, n. 22, p. 11, 2015.

JESUINO, A. C. B. M. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novas moléculas híbridas úteis ao tratamento da anemia falciforme. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2016.**

JORDAN, M. A.; WILSON, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p.253-265, 2004.

KALARIA, R. N.; BALLARD, C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 13, s. 3, p. S115-S123, 1999.

KARCH, C. M.; GOATE, A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. **Biological Psychiatry**, v. 77, p. 43-51, 2015.

KADAVATH, H.; HOFELE, R. V.; BIERNAT, J.; KUMAR, S.; TEPPER, K.; URLAUB, H.; MANDELKOW, E.; ZWECKSTETTER, M. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. **PNAS**, v. 112, n. 24, p.7501-7506, 2015.

KEPP, O.; GALLUZZI, L.; LIPINSKI, M.; YUAN, J.; KROEMER, G. Cell death assays for drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, p.221-237, 2011.

KENNY, W. J.; WALSH, J. A.; DAVENPORT, D. A. Acid catalyzed cleavage of sulfoxides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, p.4019-4022, 1961.

KELM, M.; FEELISCH, M.; DEUSSEN, A.; SCHRADER, J.; STRAUER, B. E. The role of nitric oxide in the control of coronary vascular tone in relation to partial oxygen pressure, perfusion pressure and flow. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.17, p.95-99, 1991.

KELM, M. Nitric oxide metabolism and breakdown. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1411, n. 2-3, p.273-289, 1999.

KOLAROVA, M.; GARCÍA-SIERRA, F.; BARTOS, A.; RICNY, J.; RIPOVAL, D. Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 12, p.1-13, 2012.

KOROLEV, I.O, Alzheimer's disease: A clinical and basic science review. **Medical Student Research Journal**, v. 4, p.24-33, 2014.

KOWALSKI, T. W.; SANSEVERINO, M. T. V.; SCHULER-FACCINI, L.; VIANNA, F. S. L. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 103, p. 794–803, 2015.

KUMAR A.; SINGH A.; EKAVALI, A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 2, p. 195-203, 2014.

KUNAI, A.; DOI, T.; NAGAOKA, T.; YAGI, H.; SASAKI, K. Stereoselective synthesis of (E)-2-hydroxyimino-2-phenylacetonitrile by photolysis of 4-azido-3-phenylfuran 2-oxide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 6, p. 1843–1844, 1990.

LEE, Y.; HAN, S. B.; NAM, S.; OH, K.; HONG, J. T. Inflammation and Alzheimer's disease. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 10, 1539-1556, 2010.

LEE, J. M.; ZIPFEL, G. J.; CHOI, D. W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. **Nature**, v. 399, n. 6738 Suppl., p.A7-14, 1999.

LEITÃO, A.; FARA, D. N.; OPREA, T. I. Cheminformatics - Advanced: The role of pharmacokinetics/toxicity and the concept of drug-likeness. Disponível em: [http://pasilla.health.unm.edu/biomed505/Course/Cheminformatics/advanced/properties/ADM\\_E\\_tox.htm](http://pasilla.health.unm.edu/biomed505/Course/Cheminformatics/advanced/properties/ADM_E_tox.htm) . Acesso em: 31 de Outubro de 2016.

LI, P. K.; PANDIT, B.; SACKETT, D. L.; HU, Z.; ZINK, J.; ZHI, J.; FREEMAN, D.; ROBEY, R. W.; WERBOVETZ, K.; LEWIS, A.; LI, C.; A thalidomide with in vitro antiproliferative, antimitotic, and microtubule-stabilizing activities. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 2, p.450-456, 2006.

LING, Y.; YE, X.; ZHANG, Z.; ZHANG, Y.; LAI, Y.; JI, H.; PENG, S.; TIAN, J. Novel nitric oxide-releasing derivatives of farnesylthiosalicylic acid: synthesis and evaluation of antihepatocellular carcinoma activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 9, p.3251-3259, 2011.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p.683-688, 2001.

LIMA, L. M., CASTRO, P., MACHADO, A. L., FRAGA, C. A. M., LUGNIER, C., MORAES, V. L. G., BARREIRO, E. J. Synthesis and anti inflammatory activity of phtalimide derivates, designed as new thalidomids analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p.3067-3073, 2002.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A.; KOATZ, V. L.; BARREIRO, E. J. Thalidomide and analogs as anti-inflammatory and immunomodulator drug candidates. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 1, p.79-95, 2006.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and developmental settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3–25, 1997.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 3–26, 2001.

LOKENS GARD, J. R.; HU, S.; FENEMA, E. M.; SHENG, W. S.; PETERSON, P. Effect of thalidomide on chemokine production by human microglia. **Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 3, p.983–987, 2000.

MADAY, S.; TWELVETREES, A. E.; MOUGHAMIAN, A. J.; HOLZBAUR, E. L. Axonal transport: cargo-specific mechanisms of motility and regulation. **Neuron**, v. 84, p.292-309, 2014.

MAGALHÃES, L. G. Identificação e caracterização de novos agentes com propriedades anticâncer. **Tese. São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, USP, 2014.**

MAHLEY, R.W.; HUANG, Y. Small-molecule structure correctors target abnormal protein structure and function: structure corrector rescue of apolipoprotein E4 – associated neuropathology. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 8997-9008, 2012.

MAJUMDER, S.; SREEDHARA, S. R.; BANERJEE, S.; CHATTERJEE, S. TNF- $\alpha$  signaling beholds thalidomide saga: a review of mechanistic role of TNF- $\alpha$  signaling under thalidomide. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.12, n. 13, p.1456-1467, 2012.

MARTINÉS-FRÍAS, M. L. Talidomida: 50 años después? **Medicina Clínica**, v. 139, n. 1, p.25-32, 2012.

MATTSON, M. P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. **Nature**, v. 430, p. 631-639, 2004.

McCLAIN, C.J.; HILL, D.B.; SONG, Z.; CHAWLA, R.; WATSON, W.H.; CHEN, T.; BARVE, S. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. **Alcohol**, v. 27, p. 185–192, 2002.

McKEAGE, K. Memantine a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease. **CNS Drugs**, v. 23, n. 10, p.881-897, 2009.

MEDANA, C.; ERMONDI, G.; FRUTERO, R.; DI STILO, A.; FERRETTI, C.; GASCO, A. Furoxans as nitric oxide donors. 4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated nitric oxide release and biological evaluation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 25, p.4412-4416, 1994.

MELCHERT, M.; LIST, A. The thalidomide saga. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 7-8, p.1489–1499, 2007.

MELO, T. R. F. Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2014.**

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p.55-63, 1983.

SANTOS, J. L. Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da Anemia Falciforme. **Tese. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2009.**

MIKKELSEN, R. B.; WARDMAN, P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. **Oncogene**, v. 22, n. 37, p.5734-5754, 2003.

MÖLLER, H. J.; GRAEBER, M. B. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 248, n. 3, p.111-122, 1998.

MULLER, G. W.; CORRAL, L. G.; SHIRE, M. G.; WANG, H.; MOREIRA, A.; KAPLAN, G.; STIRLING, D. I. Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 17, p.3238-3240, 1996.

MUSIAL, A.; BANJA, M.; MALAWSKA, B. Recent development in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 25, p.2654-2679, 2007.

NAKAO, N.; KUROKAWA, T.; NONAMI, T.; TUMURKHUU, G.; KOIDE, N.; YOKOCHI, T. Hydrogen peroxide induces the production of tumor necrosis factor-alpha in RAW 264.7 macrophage cells via activation of p38 and stress-activated protein kinase. **Innate Immunity**, v. 14, p. 190–196, 2008.

NAPOLI, C.; IGNARRO L. J. Nitric oxide-releasing drugs. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 43, p.97-123, 2003.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, n. 7, p.522-523, 1978.

NIEOULLON, A.; Neurodegenerative diseases and neuroprotection: current views and prospects. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 9, n. 4, p.173-183, 2011.

NIKOLAEVA, A. D.; MATYUSHIN, Y. N.; PEPEKIN, V. I.; SMELOV, V. S.; BULIDOROV, V. V.; BULIDOROVA, T. I.; APIN, A. Y. Synthesis and study of detonation properties of 3-methyl-4-nitrofuraxan. Bull. **Russian Chemical Bulletin**, v. 21, n. 4, p. 927–928, 1972.

NOMAN, A.S.; KOIDE, N.; HASSAN, F.; I-E-KHUDA, I.; DAGVADORJ, J.; TUMURKHUU, G.; ISLAM, S.; NAIKI, Y.; YOSHIDA, T.; YOKOCHI, T. Thalidomide inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production via down-regulation of MyD88 expression. **Innate Immunity**, v. 15, n. 1, p. 33-41, 2009.

O'BRIEN, R. J.; WONG, P. C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. **Annual Review of Neuroscience**, v. 34, p.185-204, 2011.

OECD. Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method. In: **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**. Paris: OECD Publishing, 2004. p. 1–11.

ONOR, M. L.; TREVISIOL, M.; AGUGLIA, E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. **Clinical Intervention in Aging**, v. 2, n. 1, p.17-32, 2007.

PALLICER, J. M.; SALES, J.; ROSÉS, M.; RÀFOLS, C.; BOSCH E. Lipophilicity assessment of basic drugs (log P(o/w) determination) by a chromatographic method. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 37, p.6356-6368, 2011.

PANDIT, B.; HU, Z.; CHETTIAR, S. N.; ZINK, J. Z.; XIAO, Z.; ETTER, J. P.; BHASIN, D.; LI, P. K. Structure–activity relationship studies of thalidomide analogs with a taxol-like mode of action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 24, p.6902–6904, 2013.

PANNU, R.; SINGH, I. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxid synthase: neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms. **Neurochemistry International**, v. 49, n. 2, p.170-182, 2006.

PASQUALETTI, G.; BROOKS, D. J.; EDISON, P. The role of neuroinflammation in dementias. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 15, n. 4, p.1-11, 2015.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRITZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed ed. São Paulo: Cengage Learning, 2012.

PERL, D. P. Neuropathology of Alzheimer's disease. **Mount Sinai Journal of Medicine**, v. 77, n. 1, p.32-42, 2010.

POTTER, P. E. With Alzheimer disease this supplement is supported by na independent educational grant from the Alzheimer's association. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 110, S27-S36, 2010.

QIN, Z.; LUO, J.; VANDEVREDE, J.; TAVASSOLI, E.; FA, M.; TEICH, A. F.; ARANCIO, O.; THATCHER, G. R. J. Design and synthesis of neuroprotective methylthiazoles and modification as NO-chimeras for neurodegenerative therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 6784-6801, 2012.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p.584-590, 1999.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p.329-344, 2010.

QUI, C.; KIVIPELTO, M. D.; STRAUSS, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention, **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 2, 111-128, 2009.

RAMACHANDRAN, G.; UDGAONKAR, J. B. Mechanistic studies unravel the complexity inherent in tau aggregation leading to Alzheimer's disease and the tauopathies. **Biochemistry**, v. 52, n. 24, p.4107-4126, 2013.

RAMIREZ-BERMUDEZ, J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of medical concept. **Archives of Medicinal Research**, v. 43, n. 8, p.595-599, 2012.

REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, p.640-651, 2014.

REIMAN, E.M.; QUIROZ, Y. T.; FLEISHER, A. S.; CHEN, K.; VELEZ-PARDO, C.; JIMENEZ-DEL-RIO, M.; FAGAN, A. M.; SHAH, A. R.; ALVAREZ, S.; ARBELAEZ, A.; GIRALDO, M.; ACOSTA-BAENA, N.; SPERLING, R. A.; DICKERSON, B.; STERN, C. E.; TIRADO, V.; MUNOZ, C.; REIMAN, R. A.; HUENTELMAN, M. J.; ALEXANDER, G. E.; LANGBAUM, J. B.; KOSIK, K. S.; TARIOT, P. N.; LOPERA, F. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. **Lancet Neurol.**, v. 11, n. 12, 1048-1056, 2012.

RELIGA, D.; WINBLAD, B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease based on new molecular mechanisms. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 63, n. 4, p.393-396, 2003.

RUBIO-PEREZ, J. M.; MORILLA-RUIZ, J. M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p.1-15, 2012.

RYU, J.K.; McLARNON, J.G.; Thalidomide inhibition of perturbed vasculature and glial-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  in an animal model of inflamed Alzheimer's disease brain. **Neurobiology of Disease**, v. 29, n. 2, p.254-266, 2008.

SADIGH-ETEGHAD, S.; SABERMAROUF, B.; MAJDI, A.; TALEBI, M.; FARHOUDI, M.; MAHMOUDI, J. Amyloid-Beta: A Crucial Factor in Alzheimer's Disease. **Medical Principles and Practice**, v. 24, p.1-10, 2014.

SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A.; KAPLAN, G.; Thalidomide selectively inhibits tumour necrosis factor  $\alpha$  production by stimulated human monocytes. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 173, n. 3, p.699–703, 1991.

SANTOS, J.L. Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da Anemia Falciforme. **Tese. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2009.**

SANTOS, J. L.; LIMA, L. M.; CHUNG, M. C. Microondas doméstico na síntese de derivados ftalimídicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 2, 163-167, 2006.

SANTOS, J. L.; LANARO, C.; CHELUCCI, R. C.; GAMBERO, S.; BOSQUESI, P. L.; REIS, J. S.; LIMA, L. M.; CERECETTO, H.; GONZALEZ, M.; COSTA, F. F.; CHUNG, M. C. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel hybrid compounds to treat sickle cell disease symptoms. Part II: furoxan derivatives. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 17, p.7583-7592, 2012.

SAVELIEFF, M. G.; LEE, S.; LIU, Y.; LIM, M. H. Untangling amyloid- $\beta$ , tau, and metals in Alzheimer's disease. **ACS Chemical Biology**, v. 17, n. 5, p.856-865, 2013.

SCATENA, R.; BOTTONI, P.; PONTOGLIO, A.; GIARDINA, B. Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p.61-73, 2010.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. B.; DE STROOPER, B.; FRISONI, G. B.; SALLOWAY, S.; VAN DER FLIER, W. M. Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 388, p. 505-517, 2016.

SCHIEFER, I. T.; VANDEVREDE, L.; FA', M.; ARANCIO, O.; THATCHER, G. R.; Furoxans (1,2,5-oxadiazole-N-oxides) as novel NO mimetic neuroprotective and procognitive agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 7, p.3076-3087, 2012.

SCHÖNAFINGER, K. Heterocyclic NO prodrugs. **II Farmaco**, v. 54, p.316–320, 1999.

SCHULTZBERG, M.; LINDBERG, C.; ARANSSON, A. F.; HJORTH, E.; SPULBER, S. D.; OPRICA, M. Inflammation in the nervous system – physiological and pathophysiological aspects. **Physiology & Behavior**, v. 92, n. 1-2, p.121-128, 2007.

SERAFIM, R. A. M.; PRIMI, M. C.; TROSSINI, G. H. G.; FERREIRA, E. I. Nitric oxide: state of the art in drug design. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, p.386-405, 2012.

SHANNON, E.J.; SANDOVAL, F. Thalidomide can be either agonistic or antagonistic to LPS evoked synthesis of TNF-alpha by mononuclear cells. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 18, n. 1, p. 59-72, 1996.

SHARMA, V.; Neuroinflammation in Alzheimer's disease and involvement of interleukin-1: a mechanistic view. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 3, n. 4, p.287-291, 2011.

SHARMA, V.; THAKUR, V.; SINGH, S. N.; GULERIA, R. Tumor Necrosis Factor and Alzheimer's disease: a cause and consequence relationship. **Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 22, n. 1, p.86-97, 2012.

SHAHANI, N.; SAWA, A. Nitric oxide signaling and nitrosative stresses in neurons: role for s-nitrosylation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 8, p.1493-1504, 2011.

SHCHARBIN, D.; PEDZIWIATR, E.; BLASIAK, J.; BRYSZEWSKA, M.; How to study dendriplexes II: Trransfection and cytotoxicity. **Journal of Controled Release** 141, p. 110-127, 2010.

SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v .6, p.303-306, 1965.

SILVERSTEIN, R. M.; WBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 6<sup>a</sup> ed., Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc.; 2007.

SOMERS, G. F. Pharmacological properties of thalidomide (alpha-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, p. 111-116, 1960.

SORBA, G.; MEDENA, C.; FRUTTERO, R.; CENA, C.; STOLO, A.; GALLI, U.; GASCO, A. Water soluble furoxans derivatives as NO prodrugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p.463-469, 1997.

SOTO, C., Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. **Nature Reviews: Neuroscience**, v. 4, p.49-60, 2003.

STEINERT, J. R.; CHERNOVA, T.; FORSYTHE, I. D. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. **Neuroscience**, v. 16, n. 4, p.435-452, 2010.

STIRLING, D. I. Thalidomide and its impact in dermatology. **Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p.231-242, 1998.



STRAUSS, E.; VIITANEN, M.; de RONCHI, D.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L.; Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. **Archives of Neurology**, v. 56, n. 5, p.587-592, 1999.

STUEHR, D.; POU, S.; ROSEN, G. M. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 18, p. 14533-14536, 2001.

SUSSWEIN, A. J.; KATZOFF, A.; MILLER, N.; HURWITZ, I. Nitric Oxide and Memory. **The Neuroscientist**, v. 10, n. 2, p.153-162, 2004.

TADA, H.; SHIHO, O.; KUROSHIMA, K.; KOYAMA, M.; TSUKAMOTO, K. An improved colorimetric assay for interleukin 2, **Journal of Immunological Methods**, v. 93, p.157-165, 1986.

TARKOWSKI, E.; LILJEROTH, A. M.; MINTHON, L.; TARKOWSKI, A.; WALLIN, A.; BLENNOW, K. Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. **Brain Research Bulletin**, v. 61, n. 3, p. 255-260, 2003a.

TARKOWSKI, E.; ANDREASEN, N.; TARKOWSKI, A.; BLENNOW, K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, p. 1200-1205, 2003b.

TELPOUKHOVSKAIA, M. A.; ORVIG, C. Werner coordination chemistry and neurodegeneration. **Chemical Society reviews**, v. 42, n. 4, p.1836-1846, 2013.

TESTA, B.; CRIVORI, P.; REIST, M.; CARRUPT, P .A. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. **Perspectives in Drug Discovery and Design**. v. 19, n. 1, p.179–211, 2000.

TIAN, Y.; CRUMP, C. J.; LI, Y. M. Dual role of alpha-secretase cleavage in the regulation of gamma-secretase activity for amyloid production. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 42, p.32549-32556, 2010.

THATCHER, G. R.; BENNETT, B. M.; REYNOLDS, J. N. NO chimeras as therapeutic agents in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 3, n. 3, p.237-245, 2006.

TOBINICK, E.; GROSS, H.; WEINBERGER, A.; COHEN, H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. **Medscape General Medicine**, v. 26, n. 2, p.1-17, 2006.

THOMAS, D. D.; RIDNOUR, L. A.; ISENBERG, J. S.; FLORES-SANTANA, W.; SWITZER, C. H.; DONZELLI, S.; HUSSAIN, P.; VECOLI, C.; PAOLOCCI, N.; AMBS, S.; COLTON, C. A.; HARRIS, C. C.; ROBERTS, D. D.; WINK, D. A. The chemical biology of nitric oxide: Implications in cellular signaling. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 45, p. 18–31, 2008.

TRIPPIER, P. C.; LABBY K. J.; HAWKER, D. D.; MATAKA, J. J.; SILVERMAN, R. B. Target- and mechanism-based therapeutics for neurodegenerative diseases: strength in numbers. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 8, p. 3121-3147, 2013.

TSIKAS, D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: Appraisal of the Griess reaction in the l-arginine/nitric oxide area of research. **Journal of Chromatography B**, v. 851, p.51–70, 2007.

TUPPO, E. E.; ARIAS, H. R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, n. 2, p.289-305, 2005.

TWEEDIE, D.; LUO, W.; SHORT, R.G.; BROSSI, A.; HOLLOWAY, H.W.; LI, Y.; YU, Q.S.; GREIG, N.H. A cellular model of inflammation for identifying TNF-alpha synthesis inhibitors. **Journal of Neuroscience Methods**, v.183, n. 2, p. 182-187, 2009.

TWEEDIE, D.; FRANKOLA, K.A.; LUO, W.; LI, Y.; GREIG, N.H. Thalidomide analogues suppress lipopolysaccharide-induced synthesis of TNF- $\alpha$  and nitrite, an intermediate of nitric oxide, in a cellular model of inflammation. **The Open Biochemistry Journal**, v. 5, p. 37-44, 2011.

TWEEDIE, D.; FERGUSON, R. A.; FISHERMAN, K.; FRANKOLA, K. A.; PRAAG, H.; HOLLOWAY, H. W.; LUO, W.; LI, Y.; CARACCILO, L.; RUSSO, I.; BARLATI, S.; RAY, B.; LAHIRIS, D. K.; BOSOTTI, F.; GREIG, N. H.; ROSI, S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  synthesis inhibitor 3,6-dithiothalidomide attenuates markers of inflammation, Alzheimer pathology and behavioral deficits in animal models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, p.1-16, 2012.

UNITED NATIONS, Department of economic and social affairs, Population Division. **World Population Ageing 2015**. New York, 2015.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs Population Division. **World population ageing 2013**. New York, 2013.

UEYAMA, J.; NADAL, M.; ZHAO, Y. L.; KANAZAWA, H.; TAKAGI, K.; KONDO, T.; TAKAGI, K.; WAKUSAWA, S.; ABE, F.; SAITO, H.; MIYAMOTO, K.; HASEGAWA, T. Effect of thalidomide on endotoxin-induced decreases in activity and expression of hepatic cytochrome P450 3A2. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 8, p.1596-1600, 2008.

UTTARA, B.; SINGH, A. V.; ZAMBONI, P.; MAHAJAN, R. T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. **Current neuropharmacology**, v. 7, n. 1, p.65-74, 2009.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Birth Defect Res C**, v. 105, p.140–156, 2015.

VARNUM, M. M.; IKEZU, T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in alzheimer's disease brain. **Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis**, v. 60, n. 4, p.251-266, 2012.

VERSCHUEREN, W. G.; DIERYNCK, I.; AMSSOMS, K. I.; HU, L.; BOONANTS, P. M.; PILLE, G.; DAEYAERT, F. D.; HERTOQS, K.; SURLERAUX, D. L.; WIGERINCK, P. B. Design and optimization of tricyclic phtalimide analogues as novel inhibitors of HIV-1 integrase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 6, p.1930-1940, 2005.

VILELA, L. P.; CAMELLI, P. A doença de Alzheimer na visão de familiares de pacientes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 3, p. 148-152, 2006.

WALTERS, K.; HARDOON, S.; PETERSEN, I.; ILIFFE, S.; OMAR, R. Z.; NAZARETH, I.; RAIT, G. Predicting dementia risk in primary care: development and validation of the Dementia Risk Score using routinely collected data. **BMC Medicine**, v. 14, n. 6, p.1-12, 2016.

WANG, X.; ROBINSON, P. J. Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system. **Journal of Neurochemistry**, v. 68, p.443-456, 1997.

WELLER, R.O.; MASSEY, A.; KUO, Y. M.; ROHER, A. E. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 903, p.110-117, 2000.

WEI, T.; CHEN, C.; HOU, J.; XIN, W.; MORI, A. Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1498, n. 1, p. 72-79, 2000.

WEINGARTEN, M. D.; LOCKWOOD, A. H.; HWO, S. Y.; KIRSCHNER, M. W. A protein factor essential for microtubule assembly. **PNAS**, v. 72, n. 5, p.1858-1862, 1975.

WILDMAN, S. A.; CRIPPEN, G. M. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 39, n. 5, p.868-873, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dementia. A public health priority. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/). Acesso em: 05 de Março de 2013.

World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends, **Alzheimer's Disease International (ADI)**, 2015.

YIANNOPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S.G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 6, n. 1, p. 19-33, 2013.

YOON, S.; JO, S. A. Mechanisms of Amyloid- $\beta$  Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 20, n. 3, p.245-255, 2012.

ZHANG, B.; MAITI, A.; SHIVELY, S.; LAKHANI, F.; McDONALD-JONES, G.; BRUCE, J.; LEE, E. B.; XIE, S. X.; JOYCE, S.; LI, C.; TOLEIKIS, P. M.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. **PNAS**, v.102, n. 1, p.227-231, 2005.

ZOU, Z.; LAN, X.; QIAN, H.; HUANG, W.; LI, Y. Synthesis and evaluation of furoxan-based nitric oxide-releasing derivatives of tetrahydroisoquinoline as anticancer and multidrug

resistance reversal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.21, n. 19, p. 5934–5938, 2011.