

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta Tese será disponibilizado somente a partir de 26/06/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"**

Faculdade De Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



**Planejamento, síntese e avaliação biológica de
novos derivados da série LAPDES FTD-AO com
potencial atividade no tratamento da Doença de
Alzheimer**

Diego Eidy Chiba

Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

**Araraquara
2019**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



**Planejamento, síntese e avaliação biológica de
novos derivados da série LAPDESF FTD-AO com
potencial atividade no tratamento da Doença de
Alzheimer**

Diego Eidy Chiba

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

Araraquara
2019

C533p

Chiba, Diego Eidy.

Planejamento, síntese e avaliação biológica de novos derivados da série LAPDES FTD-AO com potencial atividade no tratamento da Doença de Alzheimer / Diego Eidy Chiba. – Araraquara, 2019.

197 f. : il.

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

Orientadora: Chung Man Chin.

1. Doença de Alzheimer. 2. Neuroproteção. 3. Ftalimida. 4. Ácido ferúlico. 5. Ácido lipóico. I. Chung, Man Chin, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Valdomiro e Geralda, pela educação que me deram, por sempre me apoiarem e me oferecerem às condições para que eu pudesse estudar e chegar cada vez mais longe.

A minha orientadora, prof.^a Dra. Chung Man Chin, pelos ensinamentos, orientação, apoio e pela confiança em meu trabalho, além da amizade desenvolvida durante todos esses anos de orientação.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, pela minha formação e também pelo oferecimento de estrutura para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Pui-Kai Li, da The Ohio State University, pela orientação e pelo acolhimento em seu laboratório durante meu período de estágio no exterior.

Ao prof. Dr. Jean Leandro dos Santos, pela ajuda e colaboração para a realização deste trabalho e a todos os companheiros de laboratório (LAPDESF), do passado e do presente, por toda ajuda oferecida e a tantos momentos de amizade vividos.

Ao Prof. Fernando Rogério Pavan e a doutoranda Camila Maríngolo Ribeiro pela disponibilidade de estrutura e ajuda na realização de ensaios biológicos.

Ao apoio financeiro:

Processo nº 2016/08470-4, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Bolsa regular no país

Processo nº 2017/13524-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal e mais comum causa de demência senil, contribuindo com 50-75% dos casos diagnosticados. Nos países desenvolvidos, a DA é quarta causa de morte, ficando atrás somente de doenças cardiovasculares, câncer e acidente vascular cerebral. A projeção da Organização Mundial de Saúde (OMS) é que até 2050 o número de idosos aumente 21% no mundo. A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, na qual os pacientes diagnosticados mostram uma extensa perda de sinapses e neurônios no hipocampo e nos córtex frontal e temporal, comprometendo de forma gradual suas funções cognitivas, como a memória, capacidade de aprendizado, raciocínio, assim como o comprometimento da comunicação e habilidade realização de atividades diárias. Atualmente não há tratamento capaz de curar ou modificar de maneira eficaz a doença, apenas medicamentos (donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina) que melhoram alguns sintomas manifestados pelos pacientes. A redução do processo de neuroinflamação e estresse oxidativo associados ao envelhecimento e aos marcadores da DA, como a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, contribui na plasticidade sináptica, cognição e memória e atenuando os efeitos associados à perda de neurônios dos pacientes acometidos pela DA. Neste trabalho foram planejados e obtidos oito compostos intermediários e nove compostos finais inéditos, planejados através da estratégia de hibridização molecular do ácido lipóico ou ácido ferúlico com derivados ftalimídicos. Todos os compostos foram caracterizados quimicamente por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectroscopia de infravermelho, e tiveram seus pontos de fusão determinados. Para os compostos finais, também foi realizada a determinação teórica e experimental da característica físico-química logP, sendo observado que a maior parte dos compostos finais se apresentaram dentro da faixa adequada para conseguir atravessar barreiras biológicas. Quanto a atividade biológica, os compostos finais foram avaliados em relação a sua capacidade antioxidante, pelo teste de DPPH, sendo que os compostos Lapdesf FTD-AO 5, 6 e 7 apresentaram atividade sequestrante do radical em concentrações acima de $100\mu\text{M}$. Também foi avaliado a citotoxicidade *in vitro*, onde foi observado que todos os compostos apresentaram 75% de viabilidade em pelo menos uma concentração avaliada. Além disso, os compostos finais Lapdesf FTD-AO 3, 5, 8 e 9 apresentaram atividade polimerizadora de tubulina. A partir dos resultados obtidos, foi observado que os compostos Lapdesf FTD-AO 5 e 8 apresentam potencial atividade neuroprotetora.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, neuroproteção, ftalimída, ácido ferúlico, ácido lipóico

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the main and most common cause of senile dementia, accounting for 50-75% of diagnosed cases. In developed countries, AD is the fourth leading cause of death, leading only to cardiovascular disease, cancer and stroke. The projection of the World Health Organization (WHO) is that by 2050 the number of elderly people increase by 21% in the world. AD is a progressive neurodegenerative disease, in which the diagnosed patients show an extensive loss of synapses and neurons in the hippocampus and in the frontal and temporal cortex, gradually impairing their cognitive functions, such as memory, learning ability, reasoning, and communication impairment and ability to perform daily activities. Currently there is no treatment capable of curing or effectively modifying the disease, only medications (tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine) that improve some of the symptoms manifested by the patients. The reduction of neuroinflammation and oxidative stress associated with aging and AD markers, such as the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles, contribute to synaptic plasticity, cognition and memory and attenuate the effects associated with the loss of neurons in patients with AD. In this work, eight intermediate compounds and nine unpublished final compounds were obtained through the molecular hybridization strategy of lipoic acid or ferulic acid with phthalimide derivatives. All compounds were chemically characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy, infrared spectroscopy, and had their melting points determined. For the final compounds, the theoretical and experimental determination of the physical-chemical property log P was also determined, and it was observed that most of the final compounds were within the proper range to be able to cross biological barriers. As regards biological activity, the final compounds were evaluated for their antioxidant capacity by the DPPH test and the compounds Lapdesf FTD-AO 5, 6 and 7 presented radical sequestering activity at concentrations above 100µM. In vitro cytotoxicity was also evaluated, where it was observed that all compounds showed 75% viability in at least one concentration evaluated. In addition, the Lapdesf FTD-AO 3, 5, 8 and 9 final compounds exhibited tubulin polymerization activity. From the results obtained, it was observed that the compounds Lapdesf FTD-AO 5 and 8 present potential neuroprotective activity.

Keywords: Alzheimer's disease, neuroprotection, phthalimide, ferulic acid, lipoic acid

LISTA DE ABREVIATURAS

AF – Ácido ferúlico

AL – Ácido lipóico

DA – Doença de Alzheimer

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

EDC – Cloridrato de *N*-Etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

ENF – Emaranhados neurofibrilares

ERO – Espécies reativas de oxigênio

MT - Microtúbulo

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAM – Proteína associada a microtúbulos

PPA – Proteína precursora de amiloide

PTSA – Ácido p-toluenossulfônico

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

β A – Peptídeo β -amiloide

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Padrões utilizados na determinação da curva LogK versus LogP	58
Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto 3 (DMSO)	64
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos compostos intermediários 6 e 7 (DMSO)	67
Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos compostos intermediários 10 e 12 (DMSO)	69
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ^1H dos compostos intermediários 11 e 13 (DMSO)	71
Tabela 6. Deslocamentos químicos de RMN ^1H do composto intermediário 15 (DMSO)	72
Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto intermediário 17 (DMSO)	75
Tabela 8. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto intermediário 18 (DMSO)	77
Tabela 9. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 19 (DMSO)	79
Tabela 10. Bandas dos grupamentos químicos do composto 19.....	80
Tabela 11. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 20 (DMSO)	82
Tabela 12. Bandas dos grupamentos químicos do composto 20.....	83
Tabela 13. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 22 (DMSO)	85
Tabela 14. Bandas dos grupamentos químicos do composto 22.....	86
Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 23 (DMSO)	88
Tabela 16. Bandas dos grupamentos químicos do composto 23.....	89
Tabela 17. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 24 (DMSO)	91
Tabela 18. Bandas dos grupamentos químicos do composto 23.....	92
Tabela 19. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 25 (DMSO)	94

Tabela 20. Bandas dos grupamentos químicos do composto 25	95
Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 26 (DMSO)	97
Tabela 22. Bandas dos grupamentos químicos do composto 26	98
Tabela 23. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 27 (DMSO)	100
Tabela 24. Bandas dos grupamentos químicos do composto 27	101
Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C do composto final 28 (DMSO)	103
Tabela 26. Bandas dos grupamentos químicos do composto 28	104
Tabela 27. Valores de CLogP obtidos por três métodos distintos	107
Tabela 28 - Valores experimentais de LogP obtidos	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (A) Fotografia de Auguste Deter; extraído de MAURER; VOLK; GERBALDO, 1997. (B) Ilustração de Alois Alzheimer mostrando os emaranhados neurofibrilares e as placas amilóides; extraído de DAHM, 2006.....	19
Figura 2. Número estimado de pessoas com demência por região do mundo em 2015. Adaptado de PRINCE et al., 2015.....	20
Figura 3. Esquema da constituição estrutural de microtúbulo. Adaptado de DESAI; MITCHISON, 1997.	23
Figura 4. Estrutura química dos fármacos utilizados no tratamento farmacológico de DA	30
Figura 5. Estrutura química da talidomida e seu centro estereogênico	32
Figura 6. Interconversão por reações redox entre o ácido lipóico e o ácido diidrolipóico	34
Figura 7. Estrutura química do ácido ferúlico	36
Figura 8. Planejamento Estrutural dos novos derivados	39
Figura 9. Estrutura química do composto 5-HPP33.	40
Figura 10. Esquema sintético dos intermediários ftalimídicos (3, 6, 7, 10, 11, 12, 13 e 15).....	42
Figura 11. Esquema sintético dos intermediários derivados de ácido ferúlico (17 e 18).	43
Figura 12. Esquema sintético dos compostos da série Lapdesf FTD-AO (19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). Fonte: elaborado pelo autor	44
Figura 13. Esquema sintético das rotas testadas para a formação do composto 17.	48
Figura 14. Esquema sintético das rotas testadas para a formação do composto 18.	50
Figura 15. Estrutura química do composto intermediário 3	63

Figura 16. Mecanismo proposto para a formação do anel ftalimídico.....	64
Figura 17. Estrutura química do composto intermediário 6.....	66
Figura 18. Estrutura química do composto intermediário 7.....	66
Figura 19. Mecanismo sintético proposto para a formação de éster ou amida utilizando EDC e DMAP.....	67
Figura 20. Estruturas químicas dos compostos intermediários 10 e 12.....	68
Figura 21. Estruturas químicas dos compostos intermediários 11 e 13.....	70
Figura 22. Estrutura química do composto intermediário 15.....	72
Figura 23. Estrutura química do composto intermediário 17.....	73
Figura 24. Mecanismo da esterificação de Fischer. Fonte: CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012.....	74
Figura 25. Estrutura química do composto intermediário 18.....	76
Figura 26. Estrutura química do composto final 19.....	78
Figura 27. Estrutura química do composto final 20.....	81
Figura 28. Estrutura química do composto final 22.....	84
Figura 29. Estrutura química do composto final 23.....	87
Figura 30. Estrutura química do composto final 24.....	90
Figura 31. Mecanismo proposto para a formação dos compostos finais através da formação de um intermediário cloreto de acila. Fonte: (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012; NAGY et al., 2017).....	90
Figura 32. Estrutura química do composto final 25.....	93
Figura 33. Estrutura química do composto final 26.....	96
Figura 34. Estrutura química do composto final 27.....	99
Figura 35. Estrutura química do composto final 28.....	102
Figura 36 - Curva de linearidade dos padrões obtida experimentalmente.....	108
Figura 37. Conversão da resazurina para resorufina por células viáveis. Fonte: elaborado pelo autor.....	113

Figura 38. Gráficos de determinação de viabilidade celular dos controles talidomida, ácido ferúlico e ácido lipóico. Fonte: dados da pesquisa	114
Figura 39. Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos Lapdesf FTD-AO 1 a 4. Fonte: dados da pesquisa.....	115
Figura 40. Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos Lapdesf FTD-AO 5 a 9. Fonte: dados da pesquisa.....	116
Figura 41. Proteína tau em neurônios saudáveis e formação de ENF em tauopatias. Extraído de: BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009	118
Figura 47. Relação entre as atividades observadas e as estruturas químicas dos compostos Lapdesf FTD-AO 1 a 4. Fonte: dados da pesquisa.....	127
Figura 48. Relação entre as atividades observadas e as estruturas químicas dos compostos Lapdesf FTD-AO 5 a 9. Fonte: dados da pesquis	128

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	DOENÇA DE ALZHEIMER.....	18
2.2	EPIDEMIOLOGIA DE DEMÊNCIA E DOENÇA DE ALZHEIMER	19
2.3	FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	20
2.4	NEUROINFLAMAÇÃO	25
2.5	ESTRESSE OXIDATIVO	28
2.6	TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	29
2.7	TALIDOMIDA.....	31
2.8	ÁCIDO LIPÓICO	33
2.9	ÁCIDO FERÚLICO	35
3	OBJETIVO	38
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	38
4	MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1	PLANEJAMENTO ESTRUTURAL.....	39
4.2	METODOLOGIA SINTÉTICA	41
4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DE SÍNTESE ORGÂNICA.....	44
4.4	MÉTODOS ANALÍTICOS	55
4.5	ENSAIOS BIOLÓGICOS E FÍSICO-QUÍMICOS	57
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1	SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO ÁCIDO 1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXÍLICO (3)	63
5.2	SÍNTESE DOS COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS 2-HIDROXIETIL 1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (6) E 3-HIDROXIPROPIL 1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (7).....	65
5.3	SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO 5-NITRO-2-FENILISOINDOLINA-1,3-DIONA (10) E 5-AMINO-2-FENILISOINDOLINA-1,3-DIONA (12)	68
5.4	SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO 2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-5-NITROISOINDOLINA-1,3-DIONA (11) E 5-AMINO-2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-ISOINDOLINA-1,3-DIONA (13)	70
5.5	SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO 2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-5-HIDROXIISOINDOLINA-1,3-DIONA (15)	71

5.6 SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO 2-HIDROXIETIL 3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL) ACRILATO (17).....	73
5.7 SÍNTESE DO COMPOSTO INTERMEDIÁRIO 3-HIDROXIPROPIL 3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL) ACRILATO (18).....	75
5.8 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 2-((3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)ACRILATO)OXI)-ETIL-1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (19; LAPDES FTD-AO 1).....	77
5.9 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 3-((3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)ACRILATO)OXI)-PROPIL-1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (20; LAPDES FTD-AO 2).....	80
5.10 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 2-((5-(1,2-DITIOLAN-3-IL)PENTANOIL)OXI)ETIL-1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (22; LAPDES FTD-AO 3).....	83
5.11 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 3-((5-(1,2-DITIOLAN-3-IL)PENTANOIL)OXI)PROPIL-1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLINA-5-CARBOXILATO (23; LAPDES FTD-AO 4).....	86
5.12 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL N-(1,3-DIOXO-2-FENILISOINDOLIN-5-IL)-3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL) ACRILAMIDA (24; LAPDES FTD-AO 5).....	89
5.13 SÍNTESE DO COMPOSTO N-(2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL)-3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL) ACRILAMIDA (25; LAPDES FTD-AO 6).....	92
5.14 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL-(E)-3-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL) ACRILATO (26; LAPDES FTD-AO 7).....	95
5.15 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL N-(2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL)-5-(1,2-DITIOLAN-3-IL) PENTANAMIDA (27; LAPDES FTD-AO 8).....	98
5.16 SÍNTESE DO COMPOSTO FINAL 2-(2,6-DIISOPROPILFENIL)-1,3-DIOXOISOINDOLIN-5-IL-5-(1,2-DITIOLAN-3-IL) PENTANOATO (28; LAPDES FTD-AO 9).....	101
5.17 DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO ($\text{LOGP}_{o/w}$).....	104
5.18 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE SEQUESTRANTE DO RADICAL DPPH <i>IN VITRO</i>	109
5.19 AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR EM MACRÓFAGOS MURINOS DA LINHAGEM J774A.1.....	113
5.20 AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE POLIMERIZADORA DE TUBULINA.....	117
6 CONCLUSÕES	129
REFERÊNCIAS	131
APÊNDICE	144

1 INTRODUÇÃO

As doenças degenerativas são um conjunto de mais de 600 doenças, caracterizadas pela deterioração progressiva, permanente e seletiva dos componentes anatômicos e fisiológicos do sistema nervoso central (SNC) e possuem como principal fator de risco o envelhecimento (TRIPPIER et al., 2013). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que a expectativa de vida, e também a diminuição da mortalidade, causou o aumento da média de idade da população mundial. Em 2015, cerca de 12,3% da população mundial era composta por idosos e projeções mostram que em 2050 aproximadamente 21% da população global terá mais que 60 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; MAURICE, 2016)

Tais doenças possuem um marcador patológico comum, que é a deposição anormal de proteínas insolúveis no tecido cerebral e a propagação dessas proteínas com a evolução da doença (BRETTSCHEIDER et al., 2015). Entre as doenças neurodegenerativas mais prevalentes estão a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson, Doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica. A DA é o tipo de demência que possui maior incidência, cerca de 50 – 75% dos casos, afetando principalmente a população idosa, atingindo aproximadamente 40 milhões de pessoas no mundo (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2009; TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2013; TRIPPIER et al., 2013; MOTA; FERREIRA; REGO, 2014; PRINCE et al., 2015).

Estimativas mostram que em 2010, a demência atingiu 35,6 milhões de pessoas no mundo, e projeções indicam que esse número pode dobrar até 2030, chegando a aproximadamente 65,7 milhões de pessoas. A incidência de novos casos de demência no mundo é de 7,7 milhões por ano (PRINCE et al., 2015). Considerando o Brasil, esses dados são bastante semelhantes, com taxa de incidência de 7,7 para cada 1000 indivíduos ao ano, em pessoas com idade superior a 65 anos (LEMO; HAZIN; FALCÃO, 2012).

Na fisiopatologia da DA é observado atrofia cerebral e gradual perda de função em diversas regiões do cérebro, responsáveis pela memória e cognição. A doença é caracterizada por dois principais marcadores: o primeiro é a deposição de peptídeo β -amiloide (β A), formando placas senis, e o segundo é a formação de emaranhados

neurofibrilares (ENF), formados pela hiperfosforilação de proteína tau (DE LEON et al., 2004; DEVANAND et al., 2007; WOLFE, 2012). O acúmulo dessas proteínas no cérebro resultam em inflamação (neuroinflamação) e estresse oxidativo, levam a perda sináptica e ao progresso da neurodegeneração (HAMPEL et al., 2010; QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

A neuroinflamação aguda é um processo natural e que pode trazer benefícios ao SNC, uma vez que auxilia no reparo tecidual e também atua na prevenção de maiores danos. No entanto, o processo crônico está relacionado a deposição de proteínas insolúveis e também com a ativação da micróglia e consequente degeneração neuronal (VON BERNHARDI; EUGENIN, 2004; RYU; MCLARNON, 2008; FERRETTI; CUELLO, 2011; SHARMA, 2011).

Outro processo importante associado a fisiopatologia da DA é o estresse oxidativo, sendo observado em cérebros de pacientes diagnosticados com DA (BUTTERFIELD, 2002). O oxigênio presente no cérebro juntamente com a presença dos íons ferro leva a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que promovem processos oxidativos, os quais são balanceados pela presença do sistema de defesa antioxidante do organismo. Condições patológicas ou de estresse podem alterar esse equilíbrio, levando a um aumento nos níveis de EROs, que podem reagir com macromoléculas do organismo, levando a danos celulares (VALKO et al., 2007; AGOSTINHO; CUNHA; OLIVEIRA, 2010).

Assim, neste trabalho, foi proposto a síntese de novos derivados com características anti-inflamatória e antioxidante, através da estratégia de hibridização molecular, através da ligação da subunidade ftalímidica, conferindo propriedade anti-inflamatória, com ácidos orgânicos (ácido ferúlico e ácido lipóico), que apresentam propriedade antioxidante.

Estudos de estrutura atividade da talidomida revelaram como potencial grupo farmacofórico o anel ftalímidico, sendo responsável pela atividade anti-TNF- α (fator de necrose tumoral α), enquanto que o grupamento glutarimida é irrelevante para atividade e estudos recentes tem demonstrado esse grupamento como responsável pela teratogenicidade, através de sua ligação e inibição com a proteína cereblon, relacionado a alterações no desenvolvimento embrionário (VARGESSON, 2015). Esses estudos possibilitam o desenvolvimento de novos análogos de talidomida com maior eficácia terapêutica e com maior segurança. O TNF- α está envolvido em diversos processos patológicos na DA, sendo, portanto, um importante alvo para o

tratamento da doença (CHENG; SHEN; LI, 2014). Estudos de derivados ftalímídicos no tratamento da DA demonstram a diminuição da neuroinflamação, diminuição dos marcadores da doença e também na melhora dos déficits de memória e aprendizagem (RYU; MCLARNON, 2008; GABBITA et al., 2012; TWEEDIE et al., 2012).

O ácido lipóico (AL) é um conhecido cofator do metabolismo das mitocôndrias e já foi bastante estudado quanto a sua atividade antioxidante e também anti-inflamatória. Além disso, O AL consegue atravessar facilmente as barreiras biológicas, sendo então absorvido nos tecidos e células, inclusive no SNC. *In vivo* é bioconvertido à ácido diidrolipóico principalmente pela enzima lipoamida desidrogenase, que também possui atividade antioxidante (PACKER; TRITSCHLER; WESSEL, 1997; BOLOGNESI et al., 2014). O efeito neuroprotetor do AL foi observado em modelos *in vitro* por toxicidade causada pelo β A e por peróxido de hidrogênio (ZHANG et al., 2001) e também em modelos *in vivo* mostrando melhora no déficit cognitivo causado pelo envelhecimento e em modelos da DA (QUINN et al., 2007; FARR et al., 2012).

O ácido ferúlico (AF) é um composto fenólico de origem natural que possui conhecida atividade antioxidante e anti-inflamatória, já bastante estudados na literatura (ZHANG et al., 2018; YIN et al., 2019). Em estudos em modelos da DA, o AF se mostrou eficaz, através de diferentes mecanismos. Além das propriedades antioxidante e anti-inflamatória, o derivado apresentou capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase, tanto em modelos *in vitro* (SHAHWAR; REHMAN; RAZA, 2010) como em modelos *in vivo*, no qual foi demonstrado a melhora cognitiva dos animais tratados (TSAI et al., 2015). Também apresentou capacidade de impedir a formação de agregados de β A e também de desestabilizar agregados já formados, *in vitro* (ONO; HIROHATA; YAMADA, 2005).

Assim, a estratégia do desenvolvimento de novos derivados híbridos de compostos ftalmídicos com ácido ferúlico ou ácido lipóico apresentam grande potencial na atividade neuroprotetora e anti-inflamatória, o que pode retardar o processo evolutivo e patológico da Doença de Alzheimer.

6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados pode-se concluir que as metodologias sintéticas utilizadas foram adequadas para obtenção dos derivados finais da série LAPDESF FTD-AO, resultando em um total de 9 compostos finais inéditos, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de 8 a 75%. Os intermediários sintéticos, 7 no total, foram caracterizados por RMN de ^1H , já os compostos híbridos finais foram caracterizados utilizando RMN de ^1H e ^{13}C .

Com relação ao coeficiente de partição ($\log P_{o/w}$) obtido experimentalmente por HPLC, é possível observar que a maior parte dos compostos finais estão dentro da faixa descrita por Lipinski como ideal para a administração por via oral, apresentando valores que variam de 3,26 a 6,63. Os compostos Lapdesf FTD-AO 8 e 9 apresentam os valores mais altos.

Os compostos Lapdesf FTD-AO 5, 6 e 7 apresentaram significativa redução do radical DPPH, demonstrando atividade antioxidante, nas concentrações acima de 100 μM . No entanto, nenhum apresentou atividade similar ao controle utilizado no teste, ácido ascórbico, em nenhuma concentração. Já em comparação ao AF, na concentração de 100 μM , os compostos FTD-AO 5 e 6 apresentaram atividade similar. Os derivados de AL não apresentaram atividade em reduzir o radical DPPH no teste realizado *in vitro*.

Quanto a avaliação da viabilidade celular, foi possível observar que apenas os compostos Lapdesf FTD-AO 6, 7 e 9 apresentaram alta citotoxicidade, apresentando viabilidade celular acima de 75% apenas em concentrações inferiores a 3,13 μM , enquanto que os demais compostos apresentaram viabilidade em concentrações superiores a 50 μM .

As moléculas finais sintetizadas foram avaliadas para sua atividade sob a polimerização de tubulina, sendo que quatro moléculas finais apresentaram atividade polimerizadora (Lapdesf FTD-AO 3, 5, 8 e 9).

Os compostos Lapdesf FTD-AO 5 e 8 foram escolhidos como os melhores da série com potencial atividade neuroprotetora, uma vez que apresentam baixa citotoxicidade e atividade polimerizadora de tubulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOSTINHO, P.; CUNHA, R. A.; OLIVEIRA, C. Neuroinflammation , oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 2766–2778, 2010.

AHMED, H. H. Modulatory effects of vitamin E, acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid on new potential biomarkers for Alzheimer's disease in rat model. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, p. 549–556, 2012.

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.

AKPINAR, D.; YARGIÇOĞLU, P.; DERÍN, N.; ALICIGÜZEL, Y.; MEHMET, S.; AGAR, A. The effect of lipoic acid on lipid peroxidation and visual evoked potentials (VEPS) in rats exposed to chronic restraint stress. **International Journal of Neuroscience**, v. 117, p. 1691–1706, 2007.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2009**. Illinois, USA: International Federation of Alzheimer's Disease and Related Disorders Societies, 2009. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>.

ALZHEIMER, A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. **Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie**, v. 4, p. 356–385, 1911.

APPLEBY, B. S.; CUMMINGS, J. L. Discovering new treatments for Alzheimer's Disease by repurposing approved medications. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 18, p. 2306–2327, 2013.

APRAHAMIAN, I.; STELLA, F.; FORLENZA, O. V. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? **The Indian journal of medical research**, v. 138, n. 4, p. 449–460, 2013.

ARIVAZHAGAN, P.; RAMANATHAN, K.; PANNEERSELVAM, C. Effect of DL- α -lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in mitochondria of aged rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 12, p. 2–6, 2001.

ARNOTT, J. A.; KUMAR, R.; PLANEY, S. L. Lipophilicity Indices for Drug Development. **Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, v. 1, p. 31–36, 2013.

AYTON, S.; LEI, P.; BUSH, A. I. Metallostasis in Alzheimer's disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 62, p. 76–89, 2013.

BAJIC, V.; MILOVANOVIC, E. S.; SPREMO-POTPAREVIC, B.; ZIVKOVIC, L.; MILICEVIC, Z.; STANIMIROVIC, J.; BOGDANOVIC, N.; ISENOVIC, E. R. Treatment of Alzheimer's Disease: classical therapeutic approach. **Current Pharmaceutical**

Analysis, v. 12, p. 82–90, 2016.

BALLATORE, C.; BRUNDEN, K. R.; HURYN, D. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Y.; SMITH, A. B. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for alzheimers disease and related neurodegenerative tauopathies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 8979–8996, 2012.

BALLATORE, C.; LEE, V.; J, T. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 663–672, 2007.

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

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

BEEDESSEE, G.; RAMANJOOLOO, A.; SURNAM-BOODHUN, R.; VAN SOEST, R. W. M.; MARIE, D. E. P. Acetylcholinesterase-inhibitory activities of the extracts from sponges collected in Mauritius waters. **Chemistry and Biodiversity**, v. 10, p. 442–451, 2013.

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. In: PAGON, R. A.; ADAM, M. P.; ARDINGER, H. H.; WALLACE, S. E.; AMEMIYA, A.; BEAN, L. J. H.; BIRD, T. D.; FONG, C. T.; MEFFORD, H. C.; SMITH, R. J. H.; STEPHENS, K. (Ed.). **GeneReviews [Internet]**. Seattle: University of Washington, 2015. p. 1–16.

BOLOGNESI, M. L.; BERGAMINI, C.; FATO, R.; OIRY, J.; VASSEUR, J.-J.; SMIETANA, M. Synthesis of new lipoic acid conjugates and evaluation of their free radical scavenging and neuroprotective activities. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 83, n. 6, p. 688–696, 2014.

BORGES, L. de G.; FRÖELICH, P. E. Talidomida-Novas perspectiva para utilização como antiinflamatório, imunossupresor e antiangiogênico. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 96–102, 2003.

BRAMANTI, E.; FULGENTINI, L.; BIZZARRI, R.; LENCI, F.; SGARBOSSA, A. β -Amyloid amorphous aggregates induced by the small natural molecule ferulic acid. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 117, n. 44, p. 13816–13821, 2013.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.

BRETTSCHNEIDER, J.; DEL TREDICI, K.; LEE, V. M. Y.; 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.

BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Y. 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.

BRUNDEN, K. R.; YAO, Y.; POTUZAK, J. S.; FERRER, N. I.; BALLATORE, C.; JAMES, M. J.; HOGAN, A. M. L.; TROJANOWSKI, J. Q.; SMITH, A. B.; LEE, V. M. Y. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. **Pharmacological Research**, v. 63, n. 4, p. 341–351, 2011.

BUTTERFIELD, D. A. Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. **Free radical research**, v. 36, n. 12, p. 1307–1313, 2002.

CHARLES, D. J. Antioxidant Assays Recent. In: **Antioxidant properties of spices, herbs and other sources**. New York: Springer Science+Business Media, 2013. p. 9–38.

CHEN, Z.; WEBER, S. G. A. High-Throughput Method for Lipophilicity Measurement. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 1043–4019, 2007.

CHENG, X.; SHEN, Y.; LI, R. Targeting TNF: A therapeutic strategy for Alzheimer's disease. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 11, p. 1822–1827, 2014.

CHIRIAC, C. I.; NECHIFOR, M.; TANASĂ, F. Formamide, a novel challenging reagent for the direct synthesis of non-N-substituted cyclic imides. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 52, n. 8–9, p. 883–886, 2007.

CHOI, J. H.; CHO, S. O.; KIM, H. α -Lipoic Acid Inhibits Expression of IL-8 by Suppressing Activation of MAPK , Jak / Stat , and NF- κ B in H . pylori - Infected Gastric Epithelial AGS Cells. **Yonsei Medical Journal**, v. 57, n. 1, p. 260–264, 2016.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2nd. ed. New York: Oxford university press, 2012.

COLTON, C. A.; WILCOCK, D. M. Assessing activation states in microglia. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 9, n. 2, p. 174–191, 2010.

CONDE, C.; CÁCERES, A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 5, p. 319–332, 2009.

COYLE, J. T.; PUTTFARCKEN, P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. **Science**, v. 262, p. 689–95, 1993.

CUI, L.; ZHANG, Y.; CAO, H.; WANG, Y.; TENG, T.; MA, G.; LI, Y.; LI, K.; ZHANG, Y. Ferulic acid inhibits the transition of amyloid- β 42 monomers to oligomers but accelerates the transition from oligomers to fibrils. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 37, p. 19–28, 2013.

DĄBROWSKA, 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.

DAHM, R. Alzheimer's discovery. **Current Biology**, v. 16, n. 21, p. 906–910, 2006.

DANYSZ, W.; PARSONS, C. G. Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine - Searching for the connections. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, p. 324–352, 2012.

DE LEON, M. J.; DESANTI, S.; ZINKOWSKI, R.; MEHTA, P. D.; PRATICO, D.; SEGAL, S.; CLARK, C.; KERKMAN, D.; DEBERNARDIS, J.; LI, J.; LAIR, L.; REISBERG, B.; TSUI, W.; RUSINEK, H. MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 256, p. 205–223, 2004.

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.

DESAI, A.; MITCHISON, T. J. Microtubule polymerization dynamics. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 13, p. 83–117, 1997.

DETRAIT, E. R.; DANIS, B.; LAMBERTY, Y.; FOERCH, P. Peripheral administration of an anti-TNF- α receptor fusion protein counteracts the amyloid induced elevation of hippocampal TNF- α levels and memory deficits in mice. **Neurochemistry International**, v. 72, n. 1, p. 10–13, 2014.

DEVANAND, D. P.; PRADHABAN, G.; LIU, X.; KHANDJI, A.; DE SANTI, S.; SEGAL, S.; RUSINEK, H.; PELTON, G. H.; HONIG, L. S.; MAYEUX, R.; STERN, Y.; TABERT, M. H.; DE LEON, M. J. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: Prediction of Alzheimer disease. **Neurology**, v. 68, n. 11, p. 828–836, 2007.

DI CARLO, M.; GIACOMAZZA, D.; SAN BIAGIO, P. L. Alzheimers disease: biological aspects, therapeutic perspectives and diagnostic tools. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 24, p. 17, 2012.

DI DOMENICO, F.; BARONE, E.; PERLUIGI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 19–40, 2015.

DOS SANTOS FERNANDES, G. F.; DE SOUZA, P. C.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVÁÑEZ-VELIZ, M.; PAUCAR, R.; PÉREZ-SILANES, S.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; LAZZARATO, L.; FRUTTERO, R.; MAN CHIN, C.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.; SOLCIA, M. C.; RIBEIRO, C. M.; SILVA, C. S. P.; MARINO, L. B.; BOSQUESI, P. L.; HUNT, D. M.; DE CARVALHO, L. P. S.; DE SOUZA COSTA, C. A.; CHO, S. H.; WANG, Y.; FRANZBLAU, S. G.; PAVAN, F. R.; DOS SANTOS, J. L. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 20, p. 8647–8660, 2017.

DOSS, H. M.; DEY, C.; SUDANDIRADOSS, C.; RASOOL, M. K. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats. **Life Sciences**, v. 148, p. 201–210, 2016.

FANARA, P.; HUSTED, K. H.; SELLE, K.; WONG, P. Y. A.; 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.

FARR, S. A.; PRICE, T. O.; BANKS, W. A.; ERCAL, N.; MORLEY, J. E. Effect of alpha-lipoic acid on memory, oxidation, and lifespan in SAMP8 mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 32, n. 2, p. 447–455, 2012.

FERRETTI, M. T.; CUELLO, A. C. Does a pro-inflammatory process precede Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? **Current Alzheimer research**, v. 8, n. 2, p. 164–174, 2011.

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

GABBITA, S. P.; SRIVASTAVA, M. K.; ESLAMI, P.; JOHNSON, M. F.; KOBRITZ, N. K.; TWEEDIE, D.; GREIG, N. H.; ZEMLAN, F. P.; SHARMA, S. P.; HARRIS-WHITE, M. E. Early intervention with a small molecule inhibitor for tumor necrosis factor- α prevents cognitive deficits in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 9, p. 99, 2012.

GUZIOR, N.; WIICKOWSKA, 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, p. 373–404, 2015.

HAMPEL, H.; FRANK, R.; BROICH, K.; TEIPEL, S. J.; KATZ, R. G.; HARDY, J.; HERHOLZ, K.; BOKDE, A. L. W.; JESSEN, F.; HOESSLER, Y. C.; SANHAI, W. R.; ZETTERBERG, H.; WOODCOCK, J.; BLENNOW, K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 7, p. 560–574, 2010.

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.; KHOURY, J. EI; 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.; KOISTINAHU, J.; LATZ, E.; HALLE, A.; PETZOLD, G. C.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M. L.; PERRY, V. 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. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015.

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.

HIROKAWA, N.; TAKEMURA, R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 3, p. 201–214, 2005.

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.

IQBAL, K.; LIU, F.; GONG, C.-X.; GRUNDKE-IQBAL, I. Tau in Alzheimer Disease and related tauopathies. **Current Alzheimer Research**, v. 7, p. 656–664, 2010.

ISHIHARA, T.; HONG, M.; ZHANG, B.; NAKAGAWA, Y.; LEE, M. K.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Age-dependent emergence and progression of a tauopathy in transgenic mice overexpressing the shortest human tau isoform. **Neuron**, v. 24, p. 751–762, 1999.

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

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

KANSKI, J.; AKSENOVA, M.; STOYANOVA, A.; BUTTERFIELD, D. A. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, n. 5, p. 273–281, 2002.

KEPP, O.; GALLUZZI, L.; LIPINSKI, M.; YUAN, J.; KROEMER, G. Cell death assays for drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 3, p. 221–237, 1 mar. 2011.

KIM, G. H.; KIM, J. E.; RHIE, S. J.; YOON, S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Experimental Neurobiology**, v. 24, n. 4, p. 325–340, 2015.

KITAZAWA, M.; YAMASAKI, T. R.; LAFERLA, F. M. Microglia as a potential bridge between the amyloid β -peptide and tau. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1035, p. 85–103, 2004.

KOFUJI, K.; NAKAMURA, M.; ISOBE, T.; MURATA, Y.; KAWASHIMA, S. Stabilization of α -lipoic acid by complex formation with chitosan. **Food Chemistry**, v. 109, p. 167–171, 2008.

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

KOLEVA, I. I.; VAN BEEK, T. A.; LINSSEN, J. P. H.; GROOT, A. de; EVSTATIEVA, L. N. Screening of Plant Extracts for Antioxidant Activity: a Comparative Study on Three Testing Methods. **Phytochemical Analysis**, v. 13, n. 1, p. 8–17, jan. 2002.

KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. **Pharmacological Reports**, v. 67, p. 195–203, 2015.

LAMPIASI, N.; MONTANA, G. Immunobiology The molecular events behind ferulic acid mediated modulation of IL-6 expression in LPS-activated Raw 264 . 7 cells.

Immunobiology, v. 221, p. 486–493, 2016.

LEMOS, C. A.; HAZIN, I.; FALCÃO, J. T. da R. Investigação da memória autobiográfica em idosos com Demência de Alzheimer nas fases leve e moderada. **Estudos de Psicologia**, v. 17, n. 1, p. 135–144, 2012.

LI, G.; FU, J.; ZHAO, Y.; JI, K.; LUAN, T.; ZANG, B. Alpha-Lipoic Acid Exerts Anti-Inflammatory Effects on Lipopolysaccharide-Stimulated Rat Mesangial Cells via Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) Signaling Pathway. **Inflammation**, v. 38, n. 2, p. 510–519, 2015.

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 analogue with in vitro antiproliferative, antimetabolic, and microtubule-stabilizing activities. **Molecular cancer therapeutics**, v. 5, n. 2, p. 450–6, 2006.

LIMA, L. M.; CASTRO, P.; MACHADO, A. L.; FRAGA, C. A. M.; LUGNIER, C.; DE MORAES, V. L. G.; BARREIRO, E. J. Synthesis and anti-inflammatory activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 9, p. 3067–3073, 2002.

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

LIN, Y. C.; LAI, Y.-S.; CHOU, T.-C. The protective effect of alpha-lipoic acid in lipopolysaccharide-induced acute lung injury is mediated by heme oxygenase-1. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.

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. 46, p. 3–26, 2001.

LIU, J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient α -lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: An overview. **Neurochemical Research**, v. 33, p. 194–203, 2008.

LOH, K. P.; HUANG, S. H.; DE SILVA, R.; TAN, B. K.; ZHU, Y. Z. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. **Current Alzheimer Research**, v. 3, n. 4, p. 327–337, 2006.

LOKENS GARD, J. R.; HU, S.; VAN FENEMA, E. M.; SHENG, W. S.; PETERSON, P. K. Effect of thalidomide on chemokine production by human microglia. **The Journal of infectious diseases**, v. 182, p. 983–987, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950803>>.

LUQUE-CONTRERAS, D.; CARVAJAL, K.; TORAL-RIOS, D.; FRANCO-BOCANEGRA, D.; CAMPOS-PEÑA, V. Oxidative stress and metabolic syndrome:

cause or consequence of Alzheimer's disease? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

MADAWALA, S. R. P.; ANDERSSON, R. E.; JASTREBOVA, J. A.; ALMEIDA, M.; DUTTA, P. C. Novel Conjugates of 1,3-Diacylglycerol and Lipoic Acid: Synthesis, DPPH Assay, and RP-LC-MS-APCI Analysis. **Journal of Lipids**, v. 2011, p. 1–10, 2011.

MAJUMDER, S.; SREEDHARA, S. R. C.; BANERJEE, S.; CHATTERJEE, S. TNF α signaling beholds thalidomide saga: a review of mechanistic role of TNF- α signaling under thalidomide. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 12, n. 13, p. 1456–67, 2012.

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

MAURER, K.; VOLK, S.; GERBALDO, H. Auguste D and Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 349, p. 1906–1909, 1997.

MAURICE, J. WHO puts healthy ageing on the front burner. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 109–110, 2016.

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.

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

MENENDEZ-GONZALEZ, M.; PADILLA-ZAMBRANO, H. S.; ALVAREZ, G.; CAPETILLO-ZARATE, E.; TOMAS-ZAPICO, C.; COSTA, A. Targeting beta-amyloid at the CSF: a new therapeutic strategy in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 1–8, 2018.

MOINI, H.; PACKER, L.; SARIS, N. E. L. Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 182, p. 84–90, 2002.

MOTA, S. I.; FERREIRA, I. L.; REGO, A. C. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease – A focus on NMDA receptors. **Neuropharmacology**, v. 76, p. 16–26, 2014.

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, p. 3238–3240, 1996.

MUSIAŁ, A.; BAJDA, M.; MALAWSKA, B. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. **Current medicinal chemistry**, v. 14, p. 2654–2679, 2007.

NAGY, D. I.; GRÜN, A.; GREINER, I.; KEGLEVICH, G. The role of phosphorus trichloride and phosphorous acid in the formation of α -hydroxymethylenebisphosphonic acids from the corresponding carboxylic acids – A

mechanistic overview. **Current Organic Chemistry**, v. 21, p. 1567–1578, 2017.

OJHA, S.; JAVED, H.; AZIMULLAH, S.; KHAIR, S. B. A.; HAQUE, M. E. Neuroprotective potential of ferulic acid in the rotenone model of Parkinson's disease. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 5499–5510, 2015.

ONO, K.; HIROHATA, M.; YAMADA, M. Ferulic acid destabilizes preformed β -amyloid fibrils in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 336, n. 2, p. 444–449, 2005.

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

PACKER, L.; TRITSCHLER, H. J.; WESSEL, K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -lipoic acid. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 22, n. 1–2, p. 359–378, 1997.

PALLICER, J. M.; SALLES, 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. 6356–6386, 2011.

PANDIT, B.; HU, Z.; CHETTIAR, S. N.; ZINK, J.; 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 and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 6902–6904, 2013.

PANNALA, A.; RAZAQ, R.; HALLIWELL, B.; SINGH, S.; RICE-EVANS, C. A. Inhibition of peroxynitrite dependent tyrosine nitration by hydroxycinnamates: nitration or electron donation? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 24, n. 4, p. 594–606, 1998.

PASQUALETTI, G.; BROOKS, D. J.; EDISON, P. The role of neuroinflammation in age-related dementias. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 15, p. 17, 2015.

PERL, D. P. Neuropathology of Alzheimer's Disease. **The Mount Sinai journal of medicine**, v. 76, p. 32–42, 2010.

POCERNICH, C. B.; BUTTERFIELD, D. A. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1822, n. 5, p. 625–630, 2012.

PRÄBST, K.; ENGELHARDT, H.; RINGGELER, S.; HÜBNER, H. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1601, p. 1–17, 2017.

PRINCE, M.; WIMO, A.; GUERCHET, M.; GEMMA-CLAIRE, A.; WU, Y.-T.; PRINA, M. **World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends** Alzheimer's Disease International. Illinois, USA: The International Federation of Alzheimer's Disease and Related Disorders Societies, 2015. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.

QIN, Z.; LUO, J.; VANDEVREDE, L.; 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, n. 15, p. 6784–6801, 2012.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 4, p. 329–344, 2010.

QUINN, J. F.; BUSSIERE, J. R.; HAMMOND, R. S.; MONTINE, T. J.; HENSON, E.; JONES, R. E.; STACKMAN JR., R. W. Chronic dietary α -lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. **Neurobiology of Aging**, v. 28, n. 2, p. 213–225, 2007.

RAMIREZ-BERMUDEZ, J. Alzheimer's Disease: critical notes on the history of a medical concept. **Archives of Medical 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, p. 640–651, 2014.

RELIGA, D.; WINBLAD, B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease based on new molecular mechanisms. **Acta neurobiologiae experimentalis**, v. 63, p. 393–396, 2003.

ROSALES-CORRAL, S.; REITER, R. J.; TAN, D.-X.; ORTIZ, G. G.; LOPEZ-ARMAS, G. Functional aspects of redox control during neuroinflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 13, n. 2, p. 193–247, 2010.

RUBIO-PEREZ, J. M.; MORILLAS-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- α in an animal model of inflamed Alzheimer's disease brain. **Neurobiology of Disease**, v. 29, n. 2, p. 254–266, 2008.

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

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

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria**, v. 30, n. 1, p. 0–0, 2008.

SGARBOSSA, A.; GIACOMAZZA, D.; DI CARLO, M.; SGARBOSSA, A.; GIACOMAZZA, D.; DI CARLO, M. Ferulic Acid: A Hope for Alzheimer's Disease Therapy from Plants. **Nutrients**, v. 7, n. 7, p. 5764–5782, 15 jul. 2015.

SHAHWAR, D.; REHMAN, S. U.; RAZA, M. A. Acetyl cholinesterase inhibition potential and antioxidant activities of ferulic acid isolated from *Impatiens bicolor* Linn. **Journal**

of **Medicinal Plants Research**, v. 4, n. 3, p. 260–266, 2010.

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 relation. **Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 22, n. 1, p. 86–97, 2012.

SILVA, I. C.; POLAQUINI, C. R.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H.; PAVAN, F. R. Evaluation of cytotoxic , apoptotic , mutagenic , and chemopreventive activities of semi-synthetic esters of gallic acid. **Food and Chemical Toxicology**, v. 105, p. 300–307, 2017.

SOLMONSON, A.; DEBERARDINIS, R. J. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 20, p. 7522–7530, 2018.

SONTAG, E.; HLADIK, C.; MONTGOMERY, L.; LUANGPIROM, A.; MUDRAK, I.; OGRIS, E.; WHITE III, C. L. Downregulation of protein phosphatase 2A carboxyl methylation and methyltransferase may contribute to Alzheimer Disease pathogenesis. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 63, n. 10, p. 1080–1091, 2004.

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

TARKOWSKI, E.; ANDREASEN, N.; TARKOWSKI, A.; BLENNOW, K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**, v. 74, n. 9, p. 1200–5, 2003a.

TARKOWSKI, E.; LILJEROTH, A.; 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, 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.

TOBINICK, E.; GROSS, H.; WEINBERGER, A.; COHEN, H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. **MedGenMed : Medscape general medicine. [electronic resource]**, v. 8, n. 2, p. 25, 2006.

TÖRÖK, B.; SOOD, A.; BAG, S.; TULSAN, R.; GHOSH, S.; BORKIN, D.; KENNEDY, A. R.; MELANSON, M.; MADDEN, R.; ZHOU, W.; LEVINE, H.; TÖRÖK, M. Diaryl hydrazones as multifunctional inhibitors of amyloid self-assembly. **Biochemistry**, v. 52, n. 7, p. 1137–48, 19 fev. 2013.

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. 3121–47, 2013.

TSAI, F.-S.; WU, L.-Y.; YANG, S.-E.; CHENG, H.-Y.; TSAI, C.-C.; WU, C.-R.; LIN, L.-W. Ferulic acid reverses the cognitive dysfunction caused by amyloid β peptide 1-40 through anti-oxidant activity and cholinergic activation in rats. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 43, n. 2, p. 319–335, 2015.

TSAKOS, M.; SCHAFFERT, E. S.; CLEMENT, L. L.; VILLADSEN, N. L.; POULSEN, T. B. Ester coupling reactions - an enduring challenge in the chemical synthesis of bioactive natural products. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 605–632, 2015.

TWEEDIE, D.; FERGUSON, R. A.; FISHMAN, K.; FRANKOLA, K. A.; PRAAG, H. Van; HOLLOWAY, H. W.; LUO, W.; LI, Y.; CARACCILO, L.; RUSSO, I.; BARLATI, S.; RAY, B.; LAHIRI, D. K.; BOSETTI, F.; GREIG, N. H.; ROSI, S. Tumor necrosis factor- α 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. 106, 2012.

TWEEDIE, D.; LUO, W.; SHORT, R. G.; BROSSI, A.; HOLLOWAY, H. W.; LI, Y.; YU, Q.; GREIG, N. H. A cellular model of inflammation for identifying TNF- α synthesis inhibitors. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 183, n. 2, p. 182–187, 15 out. 2009.

VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: Beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, p. 606–631, 2009.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T. D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44–84, 2007.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. **Birth Defects Research (Part C)**, v. 105, p. 140–156, 2015.

VENIGALLA, M.; GYENGESI, E.; SHARMAN, M. J.; MÜNCH, G. Novel promising therapeutics against chronic neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, p. 1–12, 2015.

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

VON BERNHARDI, R.; EUGENIN, J. Microglial reactivity to β -amyloid is modulated by astrocytes and proinflammatory factors. **Brain Research**, v. 1025, n. 1–2, p. 186–193, 2004.

WOLFE, M. S. Introduction to special issue on Alzheimer's Disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 21, p. 8977–78, 2012.

WONG, A.; DUKIC-STEFANOVIC, S.; GASIC-MILENKOVIC, J.; SCHINZEL, R.; WIESINGER, H.; RIEDERER, P.; MÜNCH, G. Anti-inflammatory antioxidants

attenuate the expression of inducible nitric oxide synthase mediated by advanced glycation endproducts in murine microglia. **European Journal of Neuroscience**, v. 14, p. 1961–1967, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on ageing and health**. Geneva, Switzerland, 2015. ISBN: 9789241565042. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. Disponível em: <http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/>. Acesso em: 12 jul. 2018.

YAN, M. H.; WANG, X.; ZHU, X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 62, p. 90–101, 2013.

YIANNPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S. G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 6, p. 19–33, 2013.

YIN, Z. N.; WU, W. J.; SUN, C. Z.; LIU, H. F.; CHEN, W. B.; ZHANG, Q. P.; LEI, Z. G.; XUAN, X.; MA, J. J.; YAO, K.; MIN, T.; ZHANG, M. M.; WU, H. Antioxidant and anti-inflammatory capacity of ferulic acid released from Wheat Bran by solid-state fermentation of *Aspergillus niger*. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 32, n. 1, p. 11–21, 2019.

YOON, S. S.; JO, S. A. Mechanisms of amyloid- β peptide clearance: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. **Biomolecules and 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.-Y.; TROJANOWSKI, J. Q. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 1, p. 227–231, 2005.

ZHANG, L.; XING, G. Q.; BARKER, J. L.; CHANG, Y.; MARIC, D.; MA, W.; LI, B. S.; RUBINOW, D. R. α -lipoic acid protects rat cortical neurons against cell death induced by amyloid and hydrogen peroxide through the Akt signalling pathway. **Neuroscience letters**, v. 312, n. 3, p. 125–8, 2001.

ZHANG, X.; HE, X.; CHEN, Q.; LU, J.; RAPPOSELLI, S.; PI, R. A review on the hybrids of hydroxycinnamic acid as multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 543–550, 2018.