



FEIRA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA VI FINOVA

paz no plural



Evento	Salão UFRGS 2016: FEIRA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UFRGS - FINOVA
Ano	2016
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Síntese e avaliação biológica de híbridos tacrina-tianeptina com potencial aplicação na doença de Alzheimer
Autores	VIKTOR SARAIVA CAMARA JESSIE SOBIESKI DA COSTA JOÃO PAULO BIZARRO LOPES LEANDRA FRANCISCATO CAMPO CARLOS ALBERTO SARAIVA GONCALVES ANTONIO CESAR DE AMORIM BORGES
Orientador	MARCO ANTONIO CESCHI

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva que resulta na perda irreversível das funções cerebrais, atualmente não tem cura e não existe um tratamento específico eficaz. Uma estratégia para o tratamento paliativo é restaurar o neurotransmissor acetilcolina utilizando fármacos inibidores das enzimas colinesterases (ChEI), nesse contexto a tacrina foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da DA. Há mais de uma década os análogos dímeros da tacrina, conhecidos como bis-tacrina, mostraram maior eficiência na inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) comparativamente ao fármaco tacrina e seus análogos, devido à ação simultânea em dois sítios da enzima, catalítico (CAS) e periférico (PAS). Desde então, vários compostos híbridos contendo o núcleo tacrina em combinação com outros núcleos estruturais, tem sido sintetizados e testados como ChEI buscando interagir simultaneamente com o CAS e o PAS da enzima aumentando a eficiência como inibidores de AChE e também conferindo outras atividades biológicas importantes frente ao caráter multifatorial da DA. Neste trabalho realizou-se a síntese de híbridos tacrina-tianeptina, onde um núcleo tacrina e um núcleo tianeptina estão separados por uma cadeia espaçadora de carbonos metilênicos. Para a síntese dos híbridos, foi necessário preparar os intermediários 9-cloro-1,2,3,4 tetraidroacridina, 6,9-dicloro-1,2,3,4-tetraidroacridina via ciclocondensação de Friedländer e 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e 6-cloro-9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas via substituição nucleofílica aromática. Os híbridos tacrina-tianeptina foram sintetizados a partir da reação de acoplamento entre as 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e a tianeptina usando-se os reagentes EDC e HOBt. Os rendimentos foram bons após purificação por cromatografia em coluna. Os híbridos tacrina-tianeptina se mostraram potentes inibidores das colinesterases com IC_{50} na escala de concentração nanomolar. Os ensaios de docking adotados neste trabalho demonstraram serem importantes para o melhor entendimento das propriedades moleculares que conferem a potência e a seletividade dos compostos estudados.