

# Síntese e Avaliação Biológica de Novos Inibidores da Enzima Tirosina Quinase para Leucemia Mielóide Crônica

Liviane D. Azevedo<sup>1,2\*</sup> (PG), Raquel C. Maia<sup>3</sup> (PQ), Monica M. Bastos<sup>1</sup> (PQ), Núbia Boechat<sup>1</sup> (PQ).

Email do apresentador: [liviane18@yahoo.com.br](mailto:liviane18@yahoo.com.br)

<sup>1</sup> Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, CEP 21041-250, RJ Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, CEP 21941-902, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Nacional do Câncer - INCA, Laboratório de Hemato-oncologia Molecular, Cruz Vermelha, RJ, CEP 20230-130, Brasil.

Palavras-chave: inibidores tirosina quinase, leucemia, fenilaminopirimidina

## Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte do mundo, sendo responsável por 13% da mortalidade.<sup>1</sup> No Brasil a estimativa para 2014 é de 580 mil novos casos.<sup>2</sup> A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia que tem como característica a presença de um cromossomo anormal. Este cromossomo, chamado de Philadelphia (Ph), gera uma proteína híbrida BCR-ABL, que apresenta atividade enzimática anormal da tirosina quinase, sendo responsável pela patogênese da doença. Em condições normais, a tirosina quinase regula diversas atividades fundamentais. O tratamento da LMC foi revolucionado com o surgimento dos inibidores de tirosina quinase. Em geral, estes compostos apresentam, em sua estrutura, o esqueleto fenilaminopirimidina (FAP), identificado como o grupo farmacofórico mais importante para a inibição não específica da quinase.<sup>3</sup>

Nos últimos anos, o uso de compostos heterocíclicos têm mostrado aplicações na Química Medicinal, pois estão presentes em uma grande variedade de substâncias bioativas.

Desta forma, o objetivo desse trabalho é a síntese e avaliação biológica de novas moléculas (**1-3a-d**) obtidas a partir da hibridização do FAP com heterociclos.

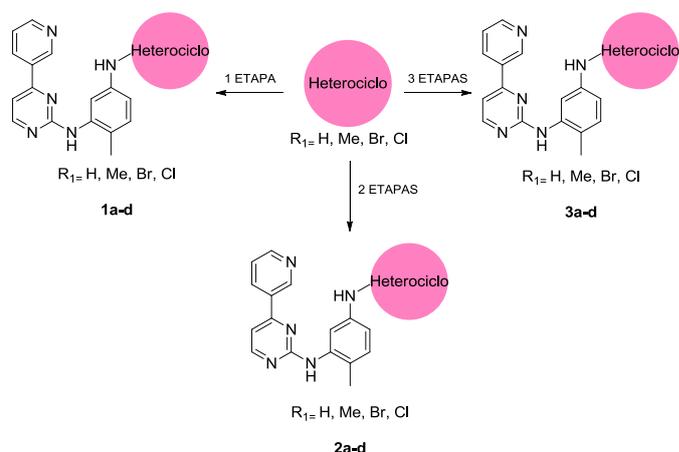
## Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para a obtenção das moléculas inéditas (**1-3a-d**) está descrita no esquema 1.

O esqueleto FAP foi preparado de acordo com a metodologia descrita por Boechat e colaboradores.<sup>3</sup> Posteriormente, realizou-se a condensação entre o esqueleto FAP e os três diferentes heterocíclicos. Até o momento, foram sintetizados 9 compostos (**1a**, **2-3a-d**), com bons rendimentos reacionais.

As substâncias obtidas foram envidas para a avaliação do perfil de atividade. Os testes foram realizados em linhagens celulares humanas K562 e K562-Lucena, derivadas da LMC.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção das moléculas desejadas (**1-3a-b**).

Os resultados mostraram que alguns dos novos inibidores apresentaram atividades similares ou superiores ao fármaco de referência (imatinibe). Além disso, as moléculas testadas não causaram atividade citotóxica.

## Conclusões

A rota sintética proposta mostrou ser viável para a obtenção das novas substâncias. Dentre os 12 compostos planejados 9 já foram sintetizados com bons rendimentos e alto grau de pureza. Os produtos obtidos mostraram boa atividade e baixa toxicidade.

## Agradecimentos

FAPERJ; CNPq; CAPES; PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FARMACOLOGIA E QUÍMICA MEDICINAL

<sup>1</sup> Organização Mundial da Saúde, (OMS). Cancer Control Programme. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>> Acesso em 23 de janeiro 2014.

<sup>2</sup> Instituto nacional do Câncer (INCA) . Estimativa 2014 Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/>> Acesso em 23 de Janeiro 2014.

<sup>3</sup> Boechat, N.; Bastos, M. M.; Duarte, S. L.; Costa, J. C. S.; Daniel, L. C. C. (2013) Mesilato de Imatinibe: Uma Otimização em sua Síntese. *Rev. Virtual Quím.*, 5, 2, 222-234.