

Descoberta do clodidrato de LASSBio-1829 como um potente inibidor de IKK β

Rosana Helena C. N. Freitas^{1,2*} (PG) Isabella G. Alvim³ (PG), Laurent E. Dardenne³ (PG), Carlos Alberto Manssour Fraga^{1,2} (PQ) * freitasrh@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ² Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ e ³ Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Petrópolis, RJ, Brasil

Palavras Chave: NAH, IKK β , docking, hibridação molecular, clodidrato.

Introdução

A enzima I κ B cinase β (IKK β) participa de um complexo proteico que está envolvido na regulação e ativação das vias bioquímicas do fator nuclear κ B (NF- κ B). Quando ativada, IKK β promoverá a expressão de RNAm, que são responsáveis pela biossíntese de diversas citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores envolvidos na inflamação. A superestimulação do NF- κ B está relacionada a diversas doenças inflamatórias crônicas, auto-imunes e também na gênese do câncer, de forma que a inibição da enzima IKK β vem sendo considerada uma estratégia promissora para o tratamento dessas patologias.

Resultados e Discussão

A partir de um modelo de IKK β obtido por modelagem comparativa, foi realizado um estudo teórico para obtenção de melhores inibidores. Esse estudo resultou na gênese de LASSBio-1829 (**3**) a partir da hibridação de LASSBio-1524¹ (**1**) e outro inibidor de IKK β (**2**) descrito na literatura² (Figura 1).

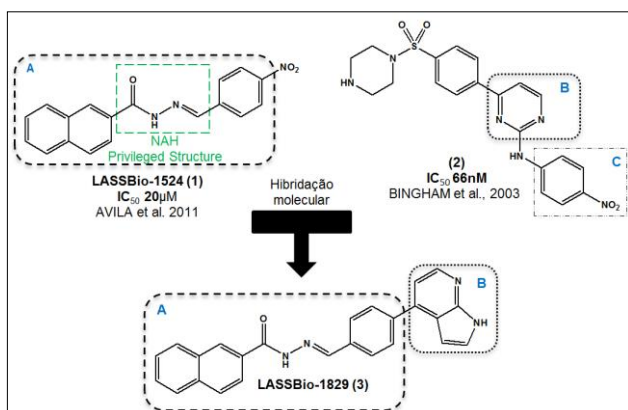
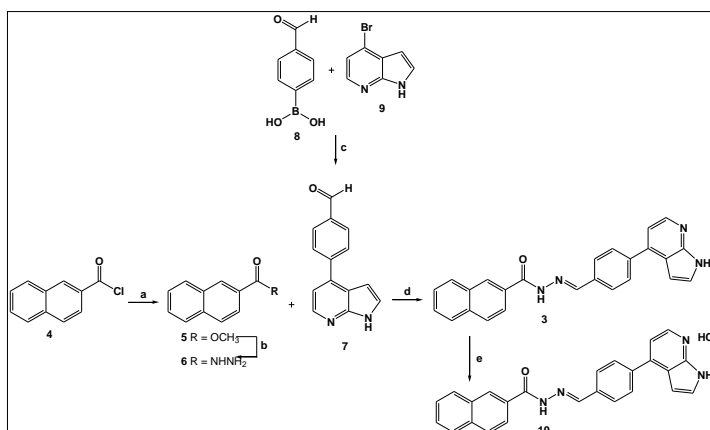


Figura 1: Planejamento de LASSBio-1829 (**3**).

LASSBio-1829 (**3**) foi obtido a partir do cloreto de 2-naftoíla (**4**) em uma síntese convergente de quatro etapas ilustrada no Esquema 1.

Após completa caracterização estrutural, LASSBio-1829 foi submetido a avaliação de sua atividade inibitória em IKK β , porém, o composto revelou ser incapaz de inibir IKK β .



Esquema 1: (a) MeOH, r.t., 2 h, 86%; (b) NH₂NH₂ H₂O 80%, EtOH, reflux, 4 h, 82%; (c) CH₃CN, H₂O, PdCl₂(PPh₃)₂, Na₂CO₃, MW, 5', 65%; (d) EtOH, r.t., 12 h, 80%; (e) CH₃Cl, HCl(g), 15-30', 50%.

Uma hipótese sugerida para a falta de atividade de LASSBio-1829 (**3**) foi a baixa solubilidade aquosa do composto (5,9 10⁻⁴ mg / mL); por isso, a fim de se contornar o problema, foi realizado a síntese do clodidrato de LASSBio-1829 (**10**, Esquema 1). Após caracterização estrutural, foi determinada a solubilidade aquosa do clodidrato de LASSBio-1829, que confirmou o incremento na solubilidade aquosa, visto que o clodidrato foi cem vezes mais solúvel em água (5,54 10⁻² mg/mL) do que sua respectiva base livre. O clodidrato (**10**) foi enviado para o ensaio de inibição de IKK β *in vitro*, e mostrou-se um potente inibidor de IKK β , com CI₅₀ 3,8 μ M.

Conclusões

Portanto, melhorar a solubilidade de LASSBio-1829 com a síntese do seu clodidrato mostrou-se uma eficiente estratégia para obtenção de um potente inibidor de IKK β .

Agradecimentos

CNPq, INCT-INOVAR, FAPERJ e CAPES.

¹ Avila et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (4), p. 1245–1253, 2011.

² Bingham et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, p. 409–412, 2004