

Síntese de Novos Antiproliferativos Derivados de Mesilato de Imatinibe

Andressa P. de Oliveira¹ (IC), Monica M. Bastos¹ (PQ), Núbia Boechat^{1*} (PQ)

Email do apresentador: andressaoliveira@far.fiocruz.br

¹ Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Departamento de Síntese de Fármacos, Rua Sizenando Nabuco, 100 – Manginhos - CEP 21041-250, RJ, Brasil.

Palavras-chave: inibidores tirosina quinase; leucemia; fenilaminopirimidina

Introdução

O câncer é responsável por 13% da mortalidade mundial.¹ Estima-se que, em 2015, serão registrados 576 mil novos casos no Brasil.² A leucemia é uma neoplasia hematológica que provoca a proliferação desordenada de leucócitos. É uma doença clonal e complexa, que pode ser classificada como mielóide ou linfóide (crônica ou aguda).³ A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada pela presença de um cromossomo anormal denominado Philadelphia (Ph). A existência deste cromossomo faz com que o organismo expresse uma proteína híbrida BCR-ABL, e esta apresenta a atividade da tirosina quinase de forma anormal, sendo responsável pela patogênese da doença. O tratamento da LMC foi marcado pelo surgimento dos inibidores de tirosina quinase. Em geral, estes compostos apresentam, em sua estrutura, o esqueleto fenilaminopirimidina (FAP) (1), identificado como o grupamento farmacofórico mais importante para a inibição não específica da quinase.³ O primeiro representante desta classe é o mesilato de imatinibe (Glivec), que revolucionou o tratamento de pacientes com LMC.

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

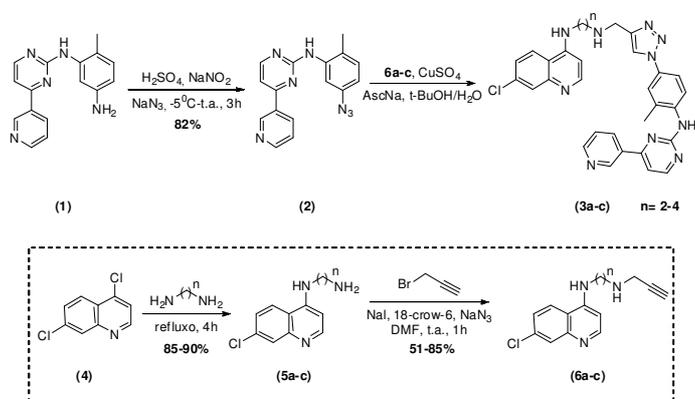
Desta forma, o objetivo desse trabalho é a síntese e avaliação biológica de novas moléculas (3a-c), obtidas a partir da hibridação do FAP com sistemas quinolínicos.

Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para a obtenção das moléculas inéditas (3a-c) está descrita no Esquema 1.

O esqueleto FAP (1) foi preparado de acordo com a metodologia descrita por Boechat e colaboradores.³ Inicialmente, foram sintetizados todos os intermediários (2, 4, 5a-c e 6a-c), com bons rendimentos reacionais. No momento, estão sendo realizadas as reações de “click chemistry” para a formação regioseletiva das moléculas finais planejadas (3a-c).

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



Esquema 1. Rota sintética para obtenção das moléculas finais desejadas (3a-c).

Conclusões

Até o presente momento, a rota sintética proposta mostrou ser viável para a obtenção das novas substâncias. Os produtos finais sintetizados serão avaliados em colaboração com o Dra. Raquel Maia, do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Agradecimentos

PIBIC; CNPq; FAPERJ;

¹ Organização Mundial da Saúde, (OMS). Cancer Control Programme. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2015.

² Instituto nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014 Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2015.

³ 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.