

# Síntese de novos derivados *N*-acilidrazônicos planejados como inibidores de IkappaB quinase- $\beta$ (IKK $\beta$ )

Rosana H. C. N. de Freitas<sup>1,2\*</sup> (PG), Isabella A. Guedes<sup>3</sup> (PG), Laurent E. Dardenne<sup>3</sup> (PQ), Carlos A. M. Fraga<sup>1,2</sup> (PQ). \* [rosanahf@iq.ufrj.br](mailto:rosanahf@iq.ufrj.br)

<sup>1</sup> Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Caixa Postal 68023, 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRJ e <sup>3</sup> Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Petrópolis, RJ, Brasil

Palavras Chave: *N*-acilidrazona, IKK $\beta$ , Bioisosterismo, Simplificação Molecular

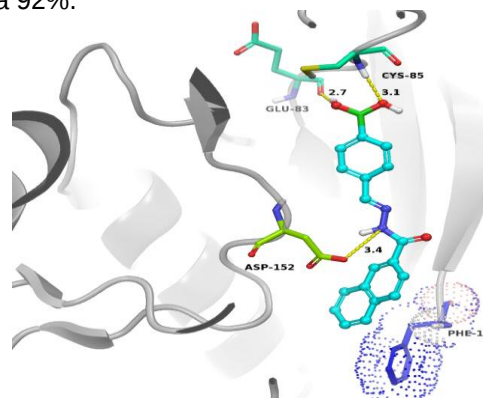
## Introdução

Desde que foi descoberto, o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) tem sido relacionado a diferentes respostas do sistema imune e inflamatórias no organismo. A enzima IkB quinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ) participa de um complexo protéico ternário que envolvido na regulação da via bioquímica clássica do NF- $\kappa$ B, levando a expressão de RNAm responsável pela biossíntese de citocinas pró-inflamatórias. A superestimulação da via do NF- $\kappa$ B está relacionada a diversas doenças inflamatórias crônicas, auto-imunes e também a gênese do câncer, de forma que a inibição da enzima IKK $\beta$  vem sendo considerada uma estratégia promissora para o tratamento dessas doenças.<sup>1</sup>

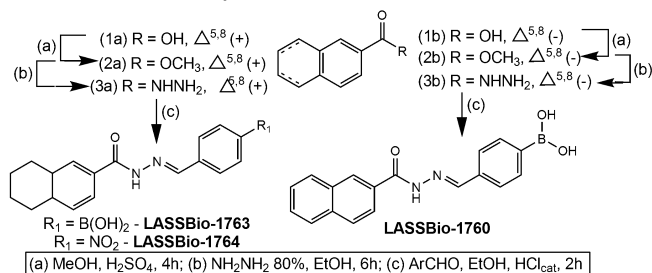
## Resultados e Discussão

Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisas relataram a descoberta do protótipo anti-inflamatório LASSBio-1524,<sup>2</sup> o qual apresentou IC<sub>50</sub> de 20  $\mu$ M. Adicionalmente foram feitos estudos de atracamento molecular com o programa Glide e o modelo da IKK $\beta$  obtido por modelagem comparativa para avaliar o perfil de interação deste composto com o sítio ativo desta enzima. Visando otimizar o perfil de afinidade de LASSBio-1524 pela enzima alvo, avaliamos o seu perfil de reconhecimento molecular e propomos novos análogos isostéricos, como respectivo ácido borônico LASSBio-1760 que foi capaz de apresentar melhor perfil de afinidade pelo aumento do número de interações com a IKK $\beta$ , como ilustra a Figura 1. Pelo exposto, o derivado LASSBio-1760 e dois análogos apresentando o anel naftila parcialmente reduzido, *i.e.* LASSBio-1763 e LASSBio-1764 (Figura 2) foram sintetizados para compreender a contribuição das interações hidrofóbicas deste grupo funcional com o sítio ativo da enzima IKK $\beta$ . Os compostos foram sintetizados explorando metodologias clássicas e empregando os respectivos ácidos carboxílicos (1a,b) como precursores. Os ácidos foram transformados nos ésteres metílicos correspondentes (2a,b), através de esterificação de Fischer, os quais foram em seguida

submetidos a reação de hidrazinólise que resultou na formação das hidrazidas (3a,b) em 70 e 75% respectivamente. A condensação catalisada por ácido de (3a) e (3b) com os aldeídos aromáticos adequados, resultou na formação das respectivas acilidrazonas alvo em rendimentos que variaram de 81 a 92%.



**Figura 1.** Docking do composto LASSBio-1760 com o sítio ativo da IKK $\beta$ .



**Figura 2.** Síntese dos compostos *N*-acilidrazônicos LASSBio-1760, LASSBio-1763 e LASSBio-1764.

## Conclusões

Após a completa caracterização estrutural e de seu perfil de pureza, os três novos derivados *N*-acilidrazônicos estão sendo avaliados quanto a sua potência como inibidores da enzima IKK $\beta$  *in vitro*, podendo representar novos análogos otimizados de LASSBio-1524.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e INCT-INOFRAR

<sup>1</sup> Hayden, M. S.; Ghosh, S. *Gene Dev.* **2004**, *18*, 2195.

<sup>2</sup> Avila, C. M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1245.