

Desenvolvimento direcionado de potenciais inibidores da enzima adenosina quinase (AK): síntese de derivados de quinazolininas.

Thiago A. Nascimento*, Laís O. Ternero, Dr. Maurício L. Sforça, Dra Silvana A. Rocco.

Resumo

A enzima adenosina quinase (AK), uma das principais envolvidas no metabolismo purínico, tem sua inibição benéficamente envolvida em uma série de patologias e condições adversas do organismo, tais como no pré-condicionamento isquêmico, modulação da resposta inflamatória, convulsão e complicações do diabetes mellitus. Sendo este efeito citoprotetor desencadeado por um de seus substratos, a adenosina, que se acumula no interstício e tem sua ação através da interação com receptores específicos. Sabe-se que derivados de anilinoquinazolininas têm a capacidade de inibir a atividade catalítica da AK e promover o aumento da concentração de adenosina local. Por ser tal efeito promissor, no sentido do desenvolvimento de fármacos e contarmos com uma 4-anilinoquinazolinina inédita, de conhecida potência em inibir a atividade da AK, objetivou-se com esse trabalho a síntese de uma nova série de derivados de quinazolininas.

Palavras-chave:

Anilinoquinazolininas, Adenosina Quinase (AK), Síntese Orgânica

Introdução

A adenosina é um agente sinalizador extracelular no sistema nervoso central e periférico. É liberada nas células com possíveis traumas induzindo uma resposta de proteção farmacológica na região. Seu tempo de meia-vida é baixo (5s) e sua ação intra e extracelular é bloqueada pela enzima adenosina quinase (AK). A adenosina quinase (adenosina 5'-fosfotransferase, EC 2.7.1.20) e a adenosina desaminase são as principais enzimas reguladoras dos níveis locais de adenosina (ADO).¹ Assim, a inibição da quinase é um efeito relevante do ponto de vista medicinal atuando como um agente analgésico e anti-inflamatório. Algumas classes de heterocíclicos nitrogenados têm sido relatadas com potencial de inibição da atividade da AK.¹

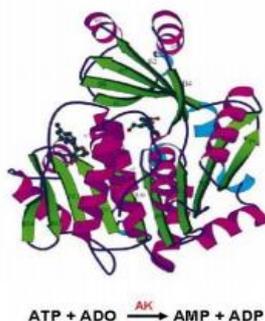


Figura 1. Estrutura quaternária da AK com duas moléculas de adenosina ligadas aos sítios catalíticos².

Nesse projeto, os compostos nitrogenados escolhidos foram as anilinoquinazolininas, que foram sintetizadas a fim de se analisar a relação estrutura-atividade e aumentar a biblioteca de compostos a partir de adaptações e melhorias da metodologia clássica³. São funcionalizados na posição 4 com substituições em 6-, 7- e 8-. Estamos trabalhando em uma metodologia para a síntese de anilinoquinazolininas funcionalizadas nas posições 2- e 4-, até então inéditas. As moléculas sintetizadas foram analisadas e caracterizadas por ressonância magnética nuclear (RMN) uni e bi-dimensionais.

Resultados e Discussão

As etapas sintéticas para obtenção dos derivados estão descritas na Figura 2.

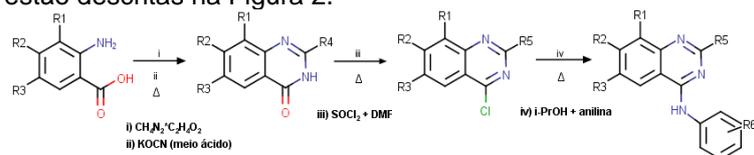


Figura 2. Rota sintética das quinazolininas, podendo ser **R1:** H, Cl, OCH₃; **R2:** H, F, OCH₃; **R3:** H, F, OCH₃; **R4:** H (i), =O (ii); **R5:** H (i), Cl (ii); **R6:** 3-F, 3,4,5-triOCH₃, anilina, sulfadoxina, 3-CF₃, N-fenil-p-fenilendiamina, 3-aminofenilsulfona.

Na ciclização empregou-se um derivado do ácido antranílico com acetato de formamidina sob refluxo e agitação magnética (R4=H) (5 horas). Outra vertente é a utilização de cianato de potássio em meio ácido, resultando na carbonila em R4. Na cloração da posição 2- e/ou 4, adicionou-se SOCl₂ e quantidade catalítica de DMF e manteve-se o refluxo por 4 horas. Após tratamento em meio básico, conduziu-se a reação de substituição nucleofílica aromática adicionando a anilina desejada em isopropanol sob agitação e refluxo por 5 horas, obtendo-se os produtos finais com rendimentos variando de 25-70% e com alto grau de pureza.

Conclusões

Até o momento foram sintetizados aproximadamente 20 compostos que serão aplicados em ensaios futuros para se testar o efeito inibitório da AK.

Agradecimentos

Ao CNPEM/LNBio pelas instalações. Ao CNPq pela concessão da bolsa PIBIC (165340/2017-7).

¹(a) Gomtsyan, A.; Lee, C. H. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 1093; (b) Jacobson, K. A.; Kim, S.-K.; Costanzi, S.; Gao, Z.-G. *Mol. Interv.* **2004**, *4*, 337; (c) Jacobson, K. A.; Gao Z.-G. *Nature Rev. Drug Disc.* **2006**, *5*, 247. (d) Franchini et al. (Patentes: BR2004PI00869; WO2004BR00196, US 8,513,267 B2, **2004**)

² Mathews II, Erion MD, Ealick SE. Structure of human adenosine kinase at 1.5 Å resolution. *Biochemistry* 1998; 37 (45): 15607-15620.

³ Rocco, S. A.; Barbarini, J. E.; Rittner, R. *Synthesis* **2004**, *3*, 429.