



Evento	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2014
Local	Porto Alegre
Título	Síntese de híbridos 4-metil cumarinas-oxazolinas e 4-metil cumarinas, potenciais hits antifúngicos e antichagásicos.
Autor	GUILHERME ARRACHÉ GONÇALVES
Orientador	VERA LUCIA EIFLER LIMA

O carcinoma hepatocelular é a terceira causa mais comum de morte relacionada a câncer no mundo. Pacientes que apresentam câncer hepático avançado frequentemente já estão num estágio metastático, e a quimioterapia convencional disponível apresenta-se ineficiente. O papel da Proteína Quinase Dependente de Fosfoinosítídeo 1 (PKC-1) em inúmeras vias de sinalização na progressão de cânceres nos leva a investigar os inibidores dessa enzima como agentes antitumorais. O BX-517 é um potente inibidor seletivo da PKC-1 que se liga ao bolso de ligação de ATP da enzima, e o desenvolvimento de análogos desta estrutura é uma valiosa alternativa a ser utilizada no desenvolvimento de novos fármacos antitumorais.

Sendo assim, planejamos e sintetizamos uma série de híbridos de cumarina-triazol derivados do composto 7-hidroxycumarina (**LaSOM 77**) através de *Click Chemistry*. Estes compostos apresentam diversos grupos farmacofóricos equivalentes aos observados no BX-517, comprovado pela sobreposição das estruturas dos híbridos em questão e do BX-517 que foi realizada através do programa Open3DAlign e também através da simulação de docking onde utilizou-se o programa ArgusLab (<http://www.arguslab.com/>) que indicou uma importante complementaridade entre as estruturas e o sítio da enzima. A potencial utilização destes compostos frente a esta enzima foi corroborada pela utilização do webservidor Phrammapper (<http://59.78.96.61/phrammapper/>), o qual utiliza uma abordagem de mapeamento "reverso" de farmacóforos para prever os potenciais alvos terapêuticos de compostos químicos. Foram determinados cinco principais alvos, dentre os quais a PKC-1 com score significativo.

Além do mais, o precursor 4-metil-7-hidroxycumarina (**LaSOM 77**) está sendo avaliado clinicamente no tratamento de desordens hepáticas e carcinoma renal, e desperta grande interesse como *hit* farmacológico em diversas linhagens de câncer. Portanto, o planejamento dos compostos passou pela manutenção do núcleo base do **LaSOM 77** e adição do grupamento 1,2,3-triazol na posição 7 através da inserção de um *linker* alifático. Quatro híbridos com variação de substituintes na posição 4 do núcleo triazol foram sintetizados em quatro etapas: **LaSOM 180**, **LaSOM 185**, **LaSOM 186** e **LaSOM 190** apresentando excelentes rendimentos entre 70 e 100%. As etapas de síntese dos precursores foram realizadas através de aquecimento convencional e o procedimento de *Click Chemistry* foi desenvolvido utilizando irradiação de microondas em 15 minutos. As avaliações biológicas preliminares indicaram que em culturas de hepatoma HEPG2, soluções de **LaSOM 180** na concentração de 0,5 μ m significativamente mais ativas que as mesmas concentrações testadas de cisplatina ($p < 0,05$). Nas mesmas concentrações, o composto **LaSOM 180** apresentou seletividade significativa pelas células tumorais quando em comparação com macrófagos.

Embora em estágio inicial, os híbridos cumarina-triazol apresentam resultados animadores, indicando suas potencialidades no desenvolvimento de novos *hits* para carcinoma hepatocelular. Novos testes biológicos complementares visando determinação de IC₅₀ e especificidade pela enzima serão desenvolvidos.