

Gabriel Oliveira de Azambuja*, Vera Lucia Eifler Lima

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil *e-mail: gabriel_azambuja90@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O monastrol, representante do grupo de dihidropirimidinonas/tionas, foi a primeira molécula de baixo peso molecular a apresentar como alvo a inibição da Eg5, enzima que está envolvida no movimento dos microtúbulos. O efeito do monastrol sobre a Eg5 foi identificado em 1999, a partir de um *screening* envolvendo 16.320 compostos [1]. Nos últimos anos foram descritos análogos do monastrol com atividade citotóxica, capazes de atuar em outros pontos da divisão celular. Embora consista em um alvo promissor, inibidores da Eg5 atualmente não se encontram disponíveis na prática clínica [2].

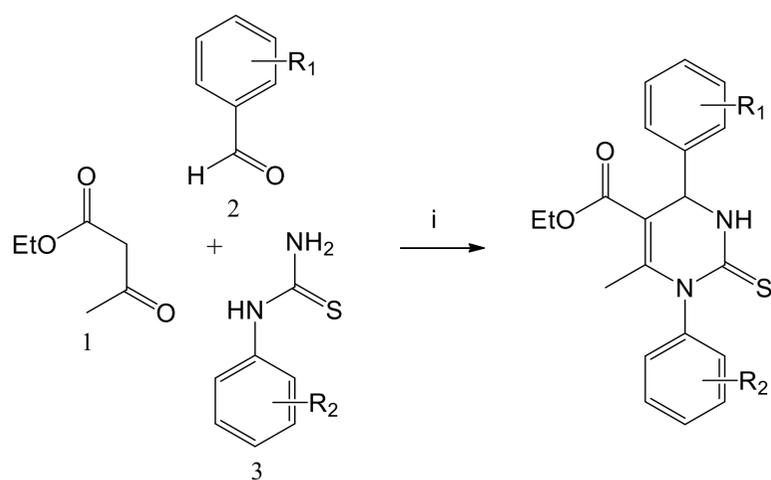
A determinação da estrutura cristalográfica do monastrol e de diferentes ligantes complexados com a Eg5 tem contribuído com informações importantes para o desenvolvimento de novos ligantes para esta proteína. A análise do *docking* do monastrol com a Eg5 demonstrou que a inserção de um anel aromático com diferentes padrões de substituição no nitrogênio N-1 do núcleo dihidropirimidínico, apresenta potencial para melhorar a interação de dihidropirimidinonas/tionas com a Eg5 [3].

OBJETIVOS

Sintetizar dihidropirimidinonas N-1 aril substituídas inéditas na literatura, derivadas do monastrol, com potencial atividade inibitória sobre a cinesina mitótica Eg5, e efetuar estudos *in vitro* para avaliar sua atividade sobre a viabilidade de células de glioma.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As 22 moléculas (Tabela 1) foram sintetizadas através da reação de Biginelli, a qual consiste na ciclocondensação de um β -acetoéster (1) com um benzaldeído (2) e uma ariltiourea (3) conforme descrito no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese de dihidropirimidin-2-tionas N-1 aril substituídas. (i) DMF, ultrassom, 1 h; TMSCl temperatura ambiente 48-72 h.

Tabela 1. Compostos sintetizados

Id	R ₁	R ₂	Id	R ₁	R ₂
L291	H	H	L289	H	4-NO ₂
L305	3-OH	H	L301	3-OH	4-NO ₂
L288	H	4-Cl	L290	H	3-CF ₃
L302	3-OH	4-Cl	L307	3-OH	3-CF ₃
L303	H	3-Cl	L285	H	2,5-(Me) ₂
L304	3-OH	3-Cl	L294	3-OH	2,5-(Me) ₂
L287	H	4-Br	L286	H	3,5-(Me) ₂
L299	3-OH	4-Br	L295	3-OH	3,5-(Me) ₂
L292	H	4-OH	L284	H	3,4-(Me) ₂
L300	3-OH	4-OH	L296	3-OH	3,4-(Me) ₂
L308	H	4-OMe	L289	H	4-NO ₂

O efeito dos compostos sintetizados sobre a viabilidade celular foi determinado através do ensaio MTS (Figura 1). O metabolismo celular reduz o MTS até um produto solúvel no meio de cultura, e então, efetuada uma análise espectrofotométrica.

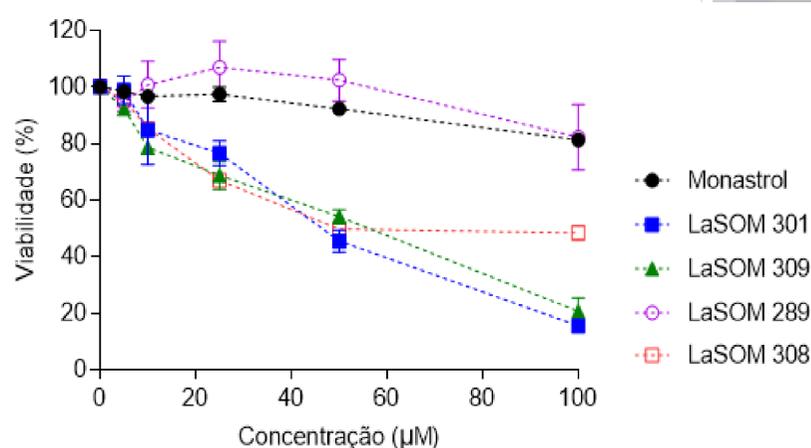


Figura 1. Perfis de viabilidade celular da linhagem de glioma C6.

CONCLUSÕES

Foi possível obter com bons rendimentos uma série inédita de 22 dihidropirimidin-2-tionas N-1 aril substituídas, com alto grau de pureza.

Os compostos LaSOM 301 e LaSOM 309, apresentaram resultados promissores nos ensaios de viabilidade celular, representando novos *hits* para a busca de moléculas com atividade antitumoral.

REFERÊNCIAS

- [1] Mayer TU, Kapoor TM, Haggarty SJ, King RW, Schreiber SL, Mitchison T. J. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, 286(5441): 971-974, 1999.
- [2] El-Nassan HB. Advances in the discovery of kinesin spindle protein (Eg5) inhibitors as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62: 614-631, 2013.
- [3] Kawano DF, Neves GM, Corbelini PHF, Eifler-Lima VL. Pharmacophore hypothesis for the identification of novel Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinones as potential inhibitors of Eg5. *II Congress of The Brazilian Association of Pharmaceutical Sciences*, Búzios-RJ, 2014.