

Síntese e avaliação farmacológica de novas imidazolonas planejadas como inibidoras de cisteíno-proteases para o tratamento da leucemia

Luciana Luiz de Azevedo¹ (PG)*, Leandro Soter de Mariz e Miranda² (PQ), Rodrigo Octavio Mendonça Alves Souza² (PQ) e Arthur Eugen Kümmerle¹ (PQ)

¹ Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, ICE-Departamento de Química, BR 465 Km 07, 23890-000-Seropédica, RJ, Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-909-Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brasil.

*Email: llazevedo@ufrj.br

Palavras Chave: Imidazolonas, cisteíno-proteases, deubiquitinasas e leucemia.

Introdução

As Deubiquitinasas (DUBs) encontram-se hoje como possíveis alvos terapêuticos no tratamento contra o câncer. Estas enzimas são cisteíno-proteases responsáveis pela regulação de diversos processos celulares como a multiplicação celular.¹

Deste modo, o presente trabalho propõe o planejamento, a síntese e a avaliação biológica de moléculas capazes de modular a ação destas enzimas, com a finalidade de impedir a proliferação de células tumorais. As moléculas aqui descritas são da classe das imidazolonas e foram planejadas por restrição conformacional a partir das tirfostinas, que são capazes de inibir essa classe enzimática.²

Resultados e Discussão

As imidazolonas planejadas foram sintetizadas em duas etapas segundo a Figura 1:

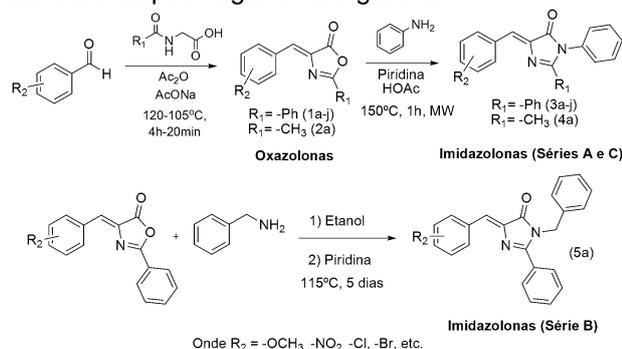


Figura 1. Síntese do intermediário oxazolônico na primeira e da imidazolona na segunda etapa reacional.

Foram sintetizadas 12 imidazolonas com rendimentos reacionais após processo de purificação entre 40-99%.

Na Figura 2 é possível observar a configuração relativa *Z* das imidazolonas sintetizadas através da determinação da constante de acoplamento entre o hidrogênio benzilidênico e o carbono carbonílico de 4,54Hz (Figura 2). Para uma configuração *E* seria esperado uma constante de acoplamento em torno de 12Hz.³

A potência dos produtos imidazolônicos frente a linhagens de células de leucemia mielóide crônica foi superior à classe protótipo das tirfostinas como a AG490 (Tabela 1).

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

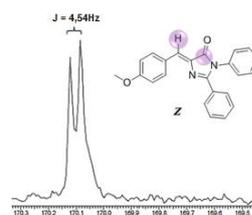


Figura 2. Espectro de RMN de C¹³ acoplado a longa distância.

Observou-se a importância de alguns grupos para o aumento da potência da classe avaliada, como a presença de grupo retirador de elétrons em R₂, e a homologação de um metileno na amida em R₃.

Tabela 1. CE₅₀ das imidazolonas sobre duas linhagens de LMC.

Produtos	R ₁	R ₂	R ₃	CE ₅₀ (μM)	
				K562	Lucena
AG490	-	-	-	62,0	-
3a	Ph-	H-	Ph-	34,4	36,1
3b	Ph-	Cl-	Ph-	26,9	31,8
3g	Ph-	HO-	Ph-	57,8	51,9
3h	Ph-	NO ₂ -	Ph-	20,4	25,0
4a	CH ₃ -	H-	Ph-	44,4	37,9
5a	Ph-	H-	Bz-	24,1	22,7

Conclusões

Os resultados obtidos foram promissores. Cabe ressaltar a atividade destes frente à linhagem Lucena-1 que apresenta fator de resistência a múltiplas drogas. Pretendemos dar continuidade à avaliação da atividade biológica das imidazolonas sintetizadas, assim como de novos compostos estruturalmente relacionados no futuro.

Agradecimentos

A Capes, FAPERJ, UFRJ e ao Laboratório de Imunologia Tumoral da UFRJ.

- Hussain, *et al.* Cell Cycle, v. 8, p. 1688-1697 (2009).
- Peng, Z., *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 19, p. 7194-7204 (2011).
- Prokof'ev, E. P.; Karpeiskaya, E. I. Tetrahedron Letters. n. 8, p. 737-740 (1979).