

# Synthesis and Anti-leukemia Activity of Phenytoin Derivatives

Yasmin Mustafa (IC)<sup>1</sup>, Gisele da C. Souza (PG)<sup>1</sup>, Geisa H. Aspesi (PQ)<sup>2</sup>, Gilberto C. Franchi (PQ)<sup>3</sup>, Carlos K. Z. de Andrade (PQ)\*<sup>1</sup>, ckleber@unb.br

<sup>1</sup> Instituto de Química, Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Universidade de Brasília, C.P. 4478, 70910-970, Brasília-DF, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), Avenida Tamandaré 6000, Jardim Seminário, 79117-900, Campo Grande-MS, Brasil.

<sup>3</sup> Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas da Infância (CIPOI), Universidade Estadual de Campinas, C.P. 6141, 13083-970, Campinas-SP, Brasil.

Palavras Chave: Fenitoína, imidazolidina, hidantoína, antileucêmico

## Abstract

A series of 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives were synthesized and tested for their antileukemic activity.

## Introdução

A fenitoína é um composto pertencente à classe das imidazolidina-2,4-dionas ou hidantoínas, muito utilizada no mundo inteiro como anticonvulsivante e no tratamento da epilepsia.<sup>1</sup> As diversas propriedades farmacológicas apresentadas por essa classe de compostos heterocíclicos (antimicrobiana, anticonvulsivante e antiparasitária) fazem com que eles sejam alvo de síntese e modificação estrutural com a finalidade de alterar suas características físico-químicas, gerando novos efeitos biológicos ou potencializando as propriedades já existentes.<sup>2,3</sup>

Como parte de um projeto que objetiva a síntese de substâncias com potencial atividade antileucêmica, neste trabalho foi realizada a síntese de 5 derivados fenitoínicos, sendo os compostos 3-5 inéditos na literatura.

## Resultados e Discussão

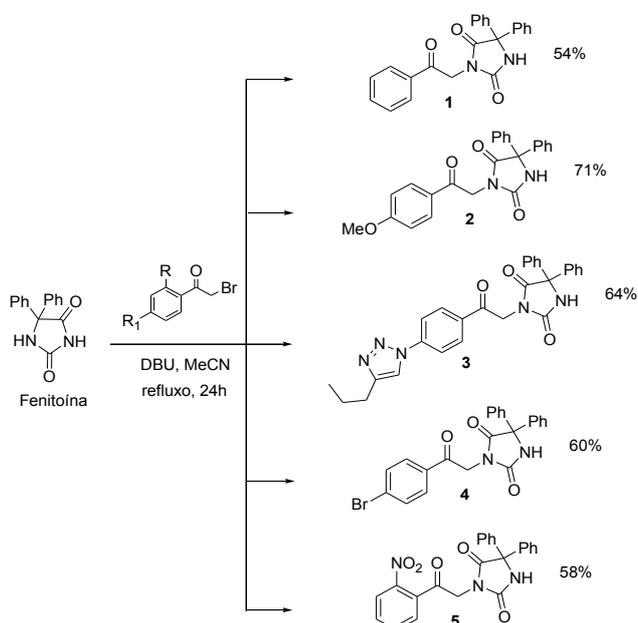
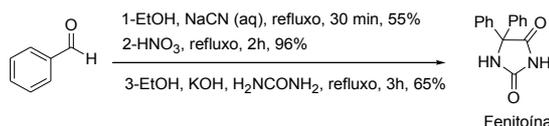
Os compostos 1 a 5 foram sintetizados a partir da condensação, em meio básico, dos brometos de fenacila apropriados com a fenitoína (Esquema 1).

A substituição nucleofílica foi realizada na presença de DBU (1,1-diazabicycloundec-7-eno), durante 24 horas sob refluxo, utilizando-se acetonitrila como solvente, conforme o Esquema 1.

As substâncias foram purificadas por recristalização e caracterizadas por meio de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Os compostos foram submetidos a ensaio *in vitro* de inibição do crescimento em 10 tipos de células leucêmicas a uma concentração de 50 μM, utilizando a vincristina como controle positivo.

Atividade promissora foi observada para o composto 1, que apresentou percentual significativo de inibição em linhagem celular de leucemia linfoblástica aguda (B15, 75%) e de linfoma de células T de adulto (CEM, 54%).



Esquema 1. Síntese dos derivados fenitoínicos.

## Conclusões

Foram sintetizados 5 diferentes derivados fenitoínicos, com rendimentos satisfatórios, sendo 3 destes inéditos na literatura. Os resultados obtidos revelaram-se bastante promissores, indicando o composto 1 como potencial candidato para estudos mais aprofundados em células leucêmicas. Novos testes serão ainda realizados.

## Agradecimentos

Ao CNPq e à FUB pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> HARDMAN, J. G. Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 9ª ed. McGraw-Hill: México, 1996.

<sup>2</sup> OLIVEIRA, M. S *et al. Quim. Nova*, 31, 614, 2008.

<sup>3</sup> ALANAZI, A. M. *et al. Med. Chem. Res.* 22, 6129, 2013.