SÍNTESE DE POTENCIAIS INIBIDORES DO TRANSPORTADOR ABCG2 VIA METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS

Letícia Gazola, Manoella de Lima, Samuel Rodrigues Mendes

INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios no tratamento de alguns tipos de câncer é a quimioresistência de algumas células cancerígenas à atuação de quimioterápicos, levando a uma redução drástica na eficácia do tratamento do câncer (Čižmáriková *et al.*, 2025). Essa resistência aos quimioterápicos provém do sistema de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*) com as subfamílias B, C e G, e, dentre eles, se destaca o ABCG2, um transportador que atua de forma antagônica no tratamento de diversos cânceres como leucemia linfoblástica aguda, colorretal, carcinoma gástrico e fibrossarcoma. (Moosavi *et al.*, 2026).

A proteína ABCG2 atua nas células cancerígenas expelindo o fármaco, levando a uma redução ou bloqueio da sua atividade (Marques *et al.*, 2025). Assim, a inibição da atuação do transportador ABCG2 no mecanismo de defesa das células cancerígenas com o intuito de reduzir sua quimioresistência deve influenciar em maior eficácia de quimioterápicos, seja no seu uso pleno ou na redução de doses. Com isso, a síntese orgânica pode contribuir no desenvolvimento de novas moléculas que realizem o bloqueio do ABCG2, resultando em uma inovação para o tratamento de diversos tipos de câncer.

DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento de uma rota sintética para a obtenção do febuxostate ainda está em andamento, tendo sido obtida até o momento apenas parte da molécula (Figura 1).

Para a obtenção do Composto 1 (Sudhakar *et al.*, 2016), em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 1 mmol de acetoacetato de etila solubilizado em 15 mL de diclorometano (DCM) junto a uma barra de agitação magnética. A mistura foi mantida sob agitação e resfriada a aproximadamente 0 ºC. Após alcançar a temperatura, adicionou-se à mistura reacional 1 mmol de *N*-Bromosuccinimida (NBS) e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Encerrado o tempo de reação, o residual de DCM foi removido sob pressão reduzida, resultando em um sólido branco que foi, posteriormente, diluído em aproximadamente 10 mL de etanol. À mistura, foram adicionados 3 mmol de tiouréia, aquecendo-se a mistura reacional a 70 ºC e mantendo-a em agitação por 2 horas. Ao fim das 2 horas, o resíduo foi resfriado à temperatura ambiente, filtrado e diluído em água destilada gelada. Por fim, a solução foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio para formação de um precipitado O precipitado foi filtrado a seco, resultando em um sólido branco.

A etapa seguinte consistiu na obtenção do Composto 2 para formação de um sal de diazônio (Sefrji *et al.*, 2026). Para isso, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi solubilizado 1 mmol de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de etila em uma solução contendo 5 mL de água destilada e 1,5 mL de ácido clorídrico (HCl) concentrado. A mistura foi resfriada em banho de gelo até atingir uma temperatura entre 0 ºC e 5 ºC, mantendo em agitação por cerca de 5 minutos. Em seguida, visou-se a redução do sal de diazônio para obtenção da Estrutura 3 (Kornblum; Cooper; Taylor, 1950), onde no mesmo sistema reacional foi adicionada lentamente uma mistura de 20 mL de água destilada e 30 mL de ácido hipofosforoso. O sistema reacional ficou sob agitação por mais 24 horas, sendo extraído posteriormente utilizando solução saturada de NaCl e acetato de etila. Sua purificação foi feita através de coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato (10:1) como eluente. O material foi concentrado por pressão reduzida, resultando em um óleo amarelo.

A obtenção de todos os compostos foi confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^{1}H) e cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas (CG-EM).

RESULTADOS

Com a obtenção parcial dos compostos, ainda não foi possível obter resultados quanto a sua eficácia como inibidor do transportador ABCG2. A progressão da pesquisa irá permitir a obtenção do febuxostate com uma rota sintética inédita, bem como a síntese de derivados os quais terão suas atividades inibitórias igualmente investigadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O atual estudo tem contribuído para o desenvolvimento de um potencial inibidor do transportador ABCG2. Com a rota sintética ainda em andamento, a molécula final será levada a estudos que indicarão suas potencialidades, podendo ser expandido para variações estruturais de acordo com as respostas de estudos biológicos.

Palavras-chave: Câncer; ABCG2; Síntese; Febuxostate.

ANEXOS

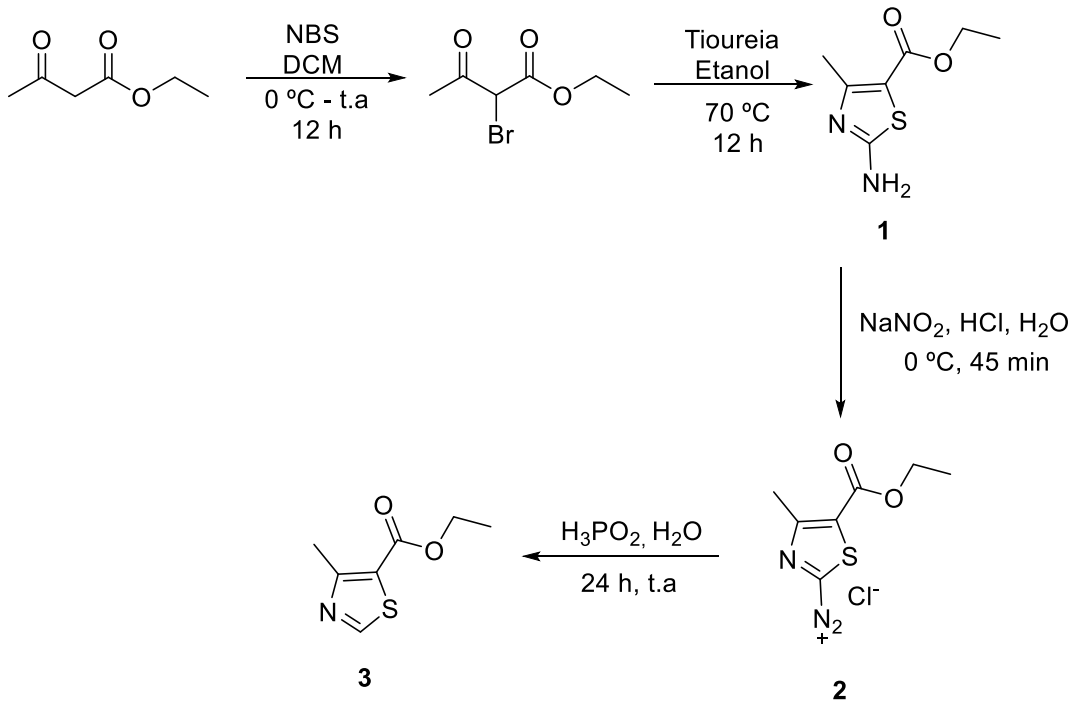


Figura 1*: Rota sintética parcial do Febuxostate desenvolvida.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ČIŽMÁRIKOVÁ, Martina *et al.* Targeting Multidrug Resistance in Cancer: Impact of Retinoids, Rexinoids, and Carotenoids on ABC Transporters. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 26, n. 22, p. 11157, 2025.

KORNBLUM, Nathan; COOPER, Glenn D.; TAYLOR, Jay E. The Chemistry of Diazo Compounds. II. Evidence for a Free Radical Chain Mechanism in the Reduction of Diazonium Salts by

Hypophosphorous Acid[1,2]. **Journal of the American Chemical Society**, [*s. l.*], v. 72, n. 7, p. 3013–3021, 1950.

MARQUES, Andrezza Viviany Lourenço *et al.* The association of ABC proteins with multidrug resistance in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, [*s. l.*], v. 1872, n. 2, p. 119878, 2025.

MOOSAVI, Fatemeh *et al.* Protein Kinase Inhibitors as Regulators of ABC Transporters in Overcoming Cancer Multidrug Resistance: A Comprehensive Review of Recent Advances. **Cancers**, [*s. l.*], v. 18, n. 12, p. 1957, 2026.

SEFRJI, Fatmah O. *et al.* Design, Synthesis, Antimicrobial, and Antiviral Evaluation of Novel Hydantoin Derivatives: Insights from Molecular Docking Studies. **Arabian Journal for Science and Engineering**, [*s. l.*], v. 51, n. 2, p. 1547–1565, 2026.

SUDHAKAR, K. *et al.* Facile synthesis of novel (1-Aryl/alkyl-1H-1,2,3-triazol- 4-yl)methyl-2-bromo-4-methylthiazole-5-carboxylates by Cu(I) catalyzed click reaction. **Russian Journal of General Chemistry**, [*s. l.*], v. 86, n. 7, p. 1722–1729, 2016.