

## *In Silico* Studies on the Antileishmania, Cytotoxicity and Anticancer Activities of Pyrimidine Analogs

Zenaide S. MONTE <sup>1,2</sup>, Sílvia M. SOUZA <sup>3</sup>, Natali T.C. COSTA <sup>4</sup>, Aline C.S. SANTOS <sup>5</sup>,  
Gardenia C.G. MILITÃO <sup>3</sup>, Marcelo Z. HERNANDES <sup>4</sup>, Valéria R.A. PEREIRA <sup>5</sup>,  
Ricardo O. SILVA <sup>6</sup>, Emerson P.S. FALCÃO <sup>7</sup> & Sebastião J. MELO <sup>1,2 \*</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences-50740-560, Recife, PE, Brazil

<sup>2</sup> Postgraduate Program in Biological Sciences, <sup>3</sup> Department of Physiology and Pharmacology,

<sup>6</sup> Department of Fundamental Chemistry, Federal University of Pernambuco,  
CEP, 50740-560, Recife, PE, Brazil

<sup>4</sup> Department of Pharmaceutical Sciences and Health Sciences Center, CEP, 50740-560 Recife, PE, Brazil

<sup>5</sup> Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, CEP, 50670-420 Recife, PE, Brazil

<sup>7</sup> Department of Nucleus of Nutrition, Federal University of Pernambuco, Vitória Academic Center (CAV),  
CEP, 55608-680, Vitoria de Santo Antão, PE, Brazil

**SUMMARY.** This paper describes *in silico* studies of pyrimidine derivatives. Cytotoxic activity of compounds was evaluated on cell lines MCF-7, HCT-116, HL-60 and NCI-H292. In parallel, leishmanicidal activity against both intracellular promastigote and amastigotes forms of *Leishmania amazonensis* and *L. infantum* was determined. The compounds presented IC<sub>50</sub> low of 25 µg/mL were **3b**, **3f-g**, **3l-m**, **3p**, **3s**, **5b**, and **6g** for cell HCT-116, and compounds **3d, 3f**, **3n-p**, **5b**, **5c**, **5f**, and **6i** for cell MCF-7. Compounds **3b**, **3f**, **3h**, **5b**, and **6h** presented the most promising results, showing antileishmanial activity. Furthermore, the values for several physicochemical parameters were obtained, such as molecular weight, the number of heavy atoms, the number of aromatic heavy atoms, the number of rotatable bonds, the number of H-bond acceptors, the number of H-bond donors, the fraction of carbon bond saturation (Csp<sup>3</sup>), the number of sp<sup>3</sup> hybridized carbons/total carbon count, the solubility (S), the lipophilicity parameter (LogP) predicted and the molar refractivity, and were given for each molecule by the online SwissADME web tool. The pyrimidine derivatives **3a-s**, **5a-f** and **6g-i** do not violate the Lipinski rule, being very good candidates for oral administration.

**RESUMEN.** Este artículo describe estudios *in silico* de derivados de pirimidina. La actividad citotóxica de los compuestos se evaluó en las líneas celulares MCF-7, HCT-116, HL-60 y NCI-H292. Paralelamente, se determinó la actividad leishmanicida contra las formas promastigotes intracelulares y amastigotes de *Leishmania amazonensis* y *L. infantum*. Los compuestos que presentaron una CI<sub>50</sub> baja de 25 µg/mL fueron **3b**, **3f-g**, **3l-m**, **3p**, **3s**, **5b** y **6g** para las células HCT-116, y los compuestos **3d**, **3f**, **3n-p**, **5b**, **5c**, **5f** y **6i** para las células MCF-7. Los compuestos **3b**, **3f**, **3h**, **5b** y **6h** presentaron los resultados más prometedores, mostrando actividad antileishmaniana. Además, se obtuvieron los valores para varios parámetros físicoquímicos, como el peso molecular, el número de átomos pesados, el número de átomos pesados aromáticos, el número de enlaces rotativos, el número de aceptores de enlaces H, el número de donantes de enlaces H-, la fracción de saturación de enlace de carbono (Csp<sup>3</sup>), el número de carbonos sp<sup>3</sup> hibridados/recuento total de carbono, la solubilidad (S), el parámetro de lipofilia (LogP) predicho y la refractividad molar, y fueron dados para cada molécula por la herramienta web el SwissADME en línea. Los derivados de pirimidina **3a-s**, **5a-f** y **6g-i** no violan la regla de Lipinski, siendo muy buenos candidatos para la administración oral.

**KEY WORDS:** anticancer activity, cytotoxicity activity, *in silico* studies, leishmanicidal activity, pyrimidine derivatives.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: melosebastiao@yahoo.com.br