

Síntese e Atividade Anticâncer do Ariloxa-etil-tiossemicarbazônico

Milca S. Gomes¹ (PG)*, Jackson V. Maimone¹ (IC), Marcia I. F. de Souza¹(PG), Lecílio S. S. Junior¹ (PG), Jannieres D. Silva¹ (PG), Dalci J. B.¹ (PQ), Teresinha Gonçalves da Silva² (PQ), Cynarha D. C. Silva³(PQ), Regina C. B. Q. Figueiredo³(PQ). Gardenia Carmem Gadelha Militão² (PQ).

*milca84qui@yahoo.com.br

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas - Laboratório de Planejamento, Avaliação e Síntese de Fármacos - LabSINFA, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife – PE, Brasil. ² Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235- Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife-PE, Brasil.

³Centro de Pesquisas, Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ/PE), Av. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária.

Palavras Chave: Anticâncer, inibidores, catepsinas e citotoxicidade.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, o que o torna um importante problema de saúde pública. As catepsinas têm recebido valor de diagnóstico e mau prognóstico em vários tipos de câncer¹. Um conceito comum na concepção de fármacos é a descoberta de pequenas moléculas que se submetam predominantemente às interações não-covalentes. Os inibidores das proteases de cisteína que formam ligações covalentes irreversíveis são utilizados na pesquisa e identificação das mesmas. Estes compostos levam a um complexo transicional com a formação de um hemitioacetil com a cisteína do sítio catalítico da protease. Embora tais inibidores sejam muito potentes, a fraca seletividade e o perfil toxicológico permanecem uma dificuldade². Diante desta problemática foi sintetizado o derivado do Ariloxa-etil-tiossemicarbazida, como um possível inibidor das cisteínas proteases. O mesmo teve sua atividade testada frente às células tumorais MCF-7, HL60 e tumor de laringe (Hep), além de macrófagos J774. Apresentando interessante atividade antitumoral.

Resultados e Discussão

A síntese do derivado foi realizada em três etapas, onde a primeira ocorreu à reação do fenol substituído com o bromo acetaldeído dietil acetal, posteriormente a função acetal foi hidrolisada para a obtenção do ariloxialdeído, na terceira etapa, realizou-se a condensação do ariloxialdeído com a tiossemicarbazida, obtendo assim o referido composto. O produto obtido foi elucidado por RMN ¹H, RMN ¹³C e infravermelho (IR). Análise de citotoxicidade celular pelo método do MTT vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI). A absorbância foi lida em espectrofotômetro de placa a 595nm. Para a citotoxicidade realizada frente a macrófagos J774, macrófagos peritoneais foram também submetidos ao ensaio do MTT. A absorbância foi medida a 540 nm em espectrofotômetro Benchmark plus (Bio-Rad[®], Califórnia, EUA).

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

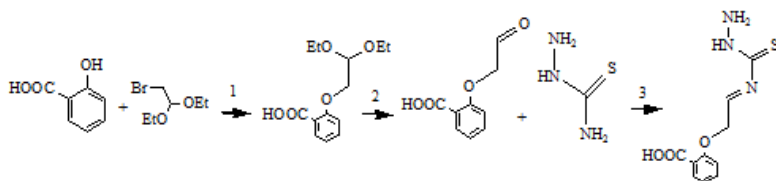


Figura 1. Rota sintética do derivado Lss3. 1 = DMF/ K₂CO₃/KI, 140°, 2= 3:1 de água e acetona em meio ácido, 60°, 3 = etanol absoluto, 4 gts de HCl.

Tabela 1. Atividade Citotóxica do derivado tiossemicarbazônico Lss3.

Compostos	MCF-7	Hep-2	HL60	J774
Lss3	55,6%	77,5%	98,4%	58%
Doxorrubicina	64,5%	99,1%	83,0%	-

De acordo com os dados obtidos o derivado apresentou para os macrófagos J774, moderada atividade, com um percentual de inibição de 58%. Para as diferentes linhagens tumorais apresentou de moderada a muita atividade, com inibição variando de 55,6% a 98,4%.

Conclusões

Os resultados corroboram com dados da literatura, os quais afirmam que derivados tiossemicarbazônicos exibem inibição para as cisteínas proteases, uma vez que apresentou atividade para as células tumorais em questão, contudo, melhorias na sua estrutura podem induzir à uma droga menos tóxica e com interessante atividade antitumoral.

Agradecimentos

UFPE, CNPq, Capes e Fapepe pelo apoio.

¹ XiaomeiMa, Herbert Yu. Global BurdenofCancer. Yale J Biol Med. 79(3-4), 85–94, 2006;

² Smith, A. J.; Zhang, X.; Leach, A. G.; Houk, K. N. Beyond picomolar affinities: Quantitative aspects of noncovalent and covalent binding of drugs to proteins J. Med. Chem. 52, 225– 233, 2009.

