

Síntese e avaliação antitumoral de derivados pirazínicos

Nathasha R. de Lima Correia (IC)¹, *Marcus Vinícius Nora de Souza (PQ)¹, Alessandra Campbell Pinheiro (PQ)¹

¹ Instituto de tecnologia em fármacos- Farmanguinhos- Fiocruz

Palavras Chave: pirazina, hidrazona, câncer.

Introdução

A enfermidade câncer é definida, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), como o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum o crescimento desordenado de diferentes tipos de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo-se disseminar para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores.

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Apresentando diversos fatores de risco e epidemiológicos, o câncer possui causas internas e externas ao organismo, estando ambas associadas¹.

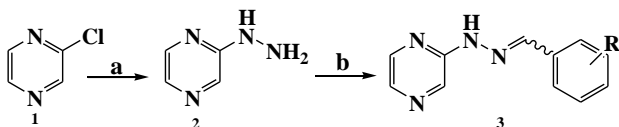
De acordo com as estatísticas mais recentes, em 2012 no mundo foram notificados 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer, 14 milhões de novos casos e cerca de 8.2 milhões de mortes por câncer².

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano de 2030, haverá cerca de 22 milhões de novos casos, 13 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas vivendo com a doença³.

Neste contexto, este trabalho visa à síntese de hidrazonas, contendo o núcleo pirazínico e diferentes núcleos arílicos dissustituídos. Ressaltando que derivados hidrazônicos possuem um amplo espectro de atividades antitumorais.

Resultados e Discussão

A 2-hidrazinilpirazina **2** foi sintetizada a partir da reação da 2-cloropirazina **1** com o hidrato de hidrazina 80% em etanol. Para obter a série de substâncias planejadas o intermediário **2** foi utilizado em reações de acoplamento com aldeídos arílicos dissustituídos.



Condições e reações: (a) $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (80%), EtOH, t.a, 120h; (b) ArCHO, EtOH, t.a, 3-48h.

Figura 1. Síntese dos derivados pirazínicos.

Tabela 1. Substituintes e rendimentos.

	Substituintes	Rendimento
3a	2-OH, 5-NO ₂	35%
3b	2-OH, 4-CH ₃	86%
3c	2,5-OH	29%
3d	2,4-OH	15%

Tabela 2. Atividade dos compostos em células tumorais expressas na fórmula IC₅₀ μM.

	HL-60 IC ₅₀	HCT116 IC ₅₀	OVCAR8 IC ₅₀	SF295 IC ₅₀
3a	0,532	1,016	0,108	1,730
3b	4,596	3,827	6,298	5,754
3c	4,028	1,147	1,646	2,998
3d	4,028	4,987	7,156	13,035
Dox^a	0,037	0,230	0,488	0,423

^a Dox = Doxirrubicina

Conclusões

Os produtos sintetizados até o momento foram adquiridos com sucesso, apresentando atividade antitumoral nos ensaios realizados, sendo o resultado mais promissor obtido pelo derivado **3a**.

A primeira etapa da reação será otimizada para um melhor rendimento da reação final.

As hidrazonas futuramente sintetizadas serão analisadas e enviadas para teste de citotoxicidade em linhagens celulares de câncer na Universidade Federal do Ceará no Laboratório de Oncologia Experimental.

Agradecimentos

PIBIC, CNPq, Farmanguinhos, FIOCRUZ.

¹ INCA (Instituto Nacional de Câncer) http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322, Acessado em 10/01/2015.

² WHO (Organização Mundial da Saúde) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, Acessado em 16/01/2015.

³ Cancêr.org - Global Cancer Burden to Nearly Double by 2030. <http://www.cancer.org/myacs/newengland/global-cancer-burden-to-double-by-2030>, Acessado em 21/01/2015