

## Síntese e avaliação da atividade antitumoral de derivados $\beta$ -carbolínicos contendo o heterociclo 1,2,4-triazol-4,5-substituído.

George Brand (PG)<sup>1</sup>, Carla Maria B. Gomes (PG)<sup>1</sup>, Willian Ferreira da Costa (PG)<sup>1</sup>, João Ernesto (PG)<sup>2</sup>, Mary Ann Foglio (PQ)<sup>2</sup>, Ana Lucia T. G. Ruiz (PQ)<sup>2</sup> e Maria Helena Sarragiotto (PQ)<sup>1\*</sup>  
[mhsarragiotto@uem.br](mailto:mhsarragiotto@uem.br).

1. Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, zona 07, Maringá – PR.
2. CPQBA/UNICAMP, CP 6171, 13081, Campinas – SP.

Palavras Chave:  $\beta$ -carbolina, 1,2,4-triazol-4,5-substituído, atividade antitumoral

### Introdução

Estudos anteriormente realizados por nosso grupo mostraram que vários derivados 3-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolil)- $\beta$ -carbolínicos sintetizados apresentaram potente atividade antitumoral *in vitro* frente a diferentes células tumorais humanas<sup>1</sup>.

A presença dos grupos amino e mercapto no núcleo triazolico leva a possibilidade de construção de séries de novos derivados, contendo sistemas condensados (núcleos fundidos)<sup>2,3</sup>. Em continuidade aos nossos estudos e visando a obtenção de compostos com maior atividade, neste trabalho realizou-se a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo grupo 1,2,4-triazol-4,5-substituído.

A síntese dos 1,2,4-triazóis **7** e **8(a-c)** foi feita segundo procedimento descrito na literatura<sup>1</sup>. Para a preparação das bases de Schiff **8(a-c)**, os triazóis **6(a-c)** foram submetidos a reação com diferentes aldeídos aromáticos, sob irradiação de micro-ondas<sup>4</sup>. Os derivados **7(a-c)** foram obtidos a partir da reação de diazotização de **6(a-c)**, com nitrito de sódio na presença de ácido clorídrico. Os compostos obtidos foram caracterizados com base em seus dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Os compostos sintetizados foram avaliados *in vitro* frente a oito culturas de células tumorais humanas: pulmão (NCI-460), colo (HT-29), próstata (PC-3), mama (MCF-7), rim (786-0), glioma (U-251), ovário res. (NCI/ADR-RES) e ovário (OVCAR-3). Os valores de IC<sub>50</sub> estão apresentados na Tabela 1.

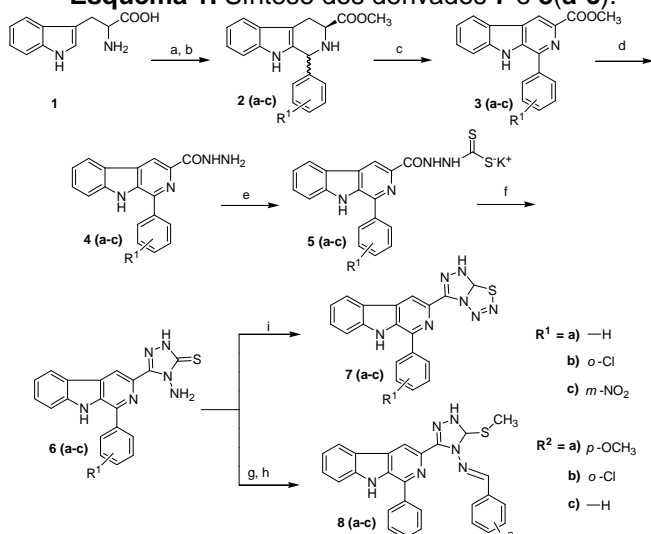
Tabela 1. Valores de IC<sub>50</sub> (em  $\mu$ M) para os derivados **7** e **8(a-c)**.

	Pulmão NCI-H460	Cólon HT-29	Próst. PC-3	Mama MCF-7	Rim 786-0	Gli. U-251	Ovário Res. NCI/ ADR-RES	Ovário OVCAR- 3
<b>7a</b>	1,16	1,98	2,70	2,76	2,88	3,45	3,47	12,63
<b>7b</b>	2,97	12,2	7,98	4,58	9,16	5,74	3,99	12,35
<b>7c</b>	30,3	75,8	34,6	4,45	12,8	63,7	84,9	>100
<b>8a</b>	14,8	>100	9,40	4,75	12,9	10,9	23,46	20,8
<b>8b</b>	7,84	>100	4,21	2,07	8,52	13,7	5,06	21,9
<b>8c</b>	3,19	17,7	3,02	3,73	6,87	1,53	1,11	6,43

### Resultados e Discussão

A rota para a síntese dos derivados **7** e **8(a-c)** está apresentada no Esquema 1.

Esquema 1. Síntese dos derivados **7** e **8(a-c)**.



Condições: **a)** MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo, 48h, 92%; **b)** Aldeído (R<sup>1</sup>CHO), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, ta, 48h, 80 – 91%; **c)** S/xileno refluxo, 48h, 70 – 90%; **d)** NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, EtOH, refluxo, 72h, 72–91%; **e)** CS<sub>2</sub>, KOH, EtOH, 50°C, 48h; **f)** NH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, refluxo/HCl, 96h; **g)** CH<sub>3</sub>I, KOH, ta, 48h; **h)** Aldeído (R<sup>1</sup>CHO), DMF, MW-P-100W, 45-50%; **i)** NaNO<sub>2</sub>, HCl (0°C), 70-80%.

### Conclusões

Os compostos **7(a-c)** e **8(a-c)** apresentaram uma potente atividade frente a linhagem de células tumorais de mama (MCF-7), com IC<sub>50</sub> na faixa de 2,07-4,75  $\mu$ M. Os compostos **7a** e **8c** foram os mais ativos da série, com valores de IC<sub>50</sub> menores que 20  $\mu$ M para todas as células testadas.

### Agradecimentos

DQI/UEM, CAPES, CNPq e Fundação Araucária.

<sup>1</sup> Formágio, A.S.; Tonin, L.T.D.; Foglio, M.A.; Madjarof, C.; Carvalho, J.E.; Costa, W.F.; Cardoso, F.P.; Sarragiotto, M.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9660.

<sup>2</sup> El Shehry, M.F.; Abu-hasem, A.A.; Telbani, E.M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**, v. 45, p. 1906-1911, 2010.

<sup>3</sup> Kumar, G.V.S.; Prasad, Y.R.; Mallikarajuna, B.P.; Chandashekar, S.M.; Kistaya, C. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 45, p. 2063-2074, 2010.

<sup>4</sup> Gomes, C.M. B.; Brand, G.B.; Meyer, E.M.; Sarragiotto, M.H. *XXI Encontro de Química da Região Sul*. 11/2014.