

Síntese e avaliação da atividade antiviral de 3- carbometóxi e 3-carboxamida-*b*-carbolinas-1-benzossustituídas.

Anelise S. N. Formagio¹ (PG), Tiago A. M. Lopes¹ (IC), Lilian T. D. Tonin¹ (PG), Willian F. Da Costa¹ (PQ), Patrícia Regina Santos² (PG), Tânia Ueda-Nakamura²(PQ), Celso Vataru Nakamura² (PQ), Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ) * mhsarragiotto@uem.br

1. Departamento de Química; 2. Departamento de Farmácia e Farmacologia - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.

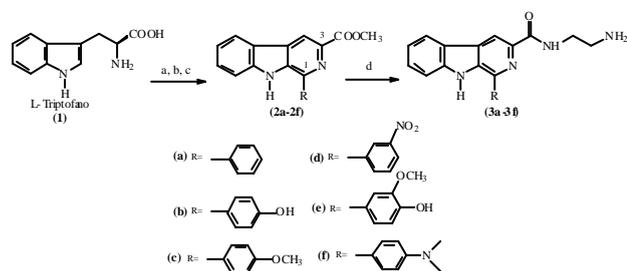
Palavras Chave: síntese, *b*-carbolinas, atividade antiviral.

Introdução

Na literatura são relatadas várias atividades farmacológicas, para compostos *b*-carbolínicos, dentre elas atividade antiviral¹. Assim, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas para a obtenção de derivados com diferentes substituintes, principalmente nas posições-1, 3 e 9 do anel β -carbolínico, visando um estudo de relação estrutura/atividade. Estudos com uma série de derivados β -carbolínicos do tipo harmano e harmina, contendo diferentes substituintes nas posições-1 e 3, demonstraram uma potente atividade anti-HIV^{2,3}, para esta classe de compostos. Devido à atividade anti-HIV apresentada por compostos β -carbolínicos, nos propomos à síntese de novos derivados 3-carbometóxi e 3-carboxamida- β -carbolínicos-1-benzossustituídos e avaliação da atividade antiviral frente ao HSV-1 e poliovírus.

Resultados e Discussão

Os derivados 3-carboxamida-*b*-carbolínicos-1-benzossustituídos (**3a-3f**), foram preparados pela condensação do L-triptofano comercial com aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler catalisada por ácido⁴, seguida pela reação de esterificação e aromatização e posterior reação de substituição nucleofílica com etilendiamina (**Esquema 1**).



Condições: a) RCOH, CH₃OH, pH=5 b) H₃COH, H₂SO₄ c) S/xileno d) NH₂CH₂CH₂NH₂

Esquema 1. Síntese dos derivados (**2a-2f**) e (**3a-3f**)

A avaliação da atividade antiviral frente ao herpes simples tipo 1 (HSV-1) e o poliovírus e, da citotoxicidade frente a linhagem celular VERO

(células de rim de macacos verdes africanos), foram realizadas pelo método colorimétrico da sulforrodamina B⁵. O título viral utilizado foi de 80% (destruição do tapete celular). As células foram cultivadas em DMEM, suplementadas com 10% de soro fetal bovino, gentamicina e mantidas a 37°C sob tensão de 5% de CO₂. Os compostos foram testados nas concentrações de 1,563; 3,125; 6,25; 12,5; 25 e 50 µg/mL.

A citotoxicidade observada para os compostos (**2a - 2f**) não foi significativa. Os derivados (**3a - 3f**), no entanto, apresentaram pronunciada citotoxicidade, principalmente nos casos de **3c**, **3e** e **3f** que contem como substituintes na posição-1 os grupos *p*-metóxilfenil, 3-metóxi-4-hidróxilfenil e *p*-dimetilaminofenil, respectivamente, e na posição-3 o grupo carboxamida terminal. Os resultados da avaliação da atividade antiviral frente ao HSV-1 para os derivados (**2a- 2f**) e (**3a- 3f**) não foram significativos nas concentrações testadas, enquanto que frente ao poliovírus, apenas o derivado **2e** apresentou atividade antiviral, com IC₅₀ de 51,1µM. Os resultados da atividade antiviral e da citotoxicidade para todos os compostos testados mostraram que a modificação na posição-3 do anel *b*-carbolínico por um grupo amino terminal resultou num aumento significativo da citotoxicidade. A destruição celular decorrente da citotoxicidade impediu a avaliação da atividade antiviral nas concentrações testadas.

Conclusões

Os compostos *b*-carbolínicos 1-benzossustituídos, foram obtidos com ótimos rendimentos.

A avaliação da atividade antiviral, mostrou que o derivado *b*-carbolínico **2e** possui moderada atividade antiviral frente ao poliovírus, nas concentrações testadas.

Agradecimentos

Capes, DQI-UEM, CNPq

¹ Kusurkar, R. S. et. al.; *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 4761-4763.

² Yu, X., et. al.; *European J. Med. Chem.* **2005**, 40, 831-839.

³ Yu, X.; et. al.; *Bioorganic Medicinal Chem. Lett.* **2004**, 14, 3127

⁴ Cao, R.; et. al.. *European J. Med. Chem.* **2005**, 40, 249-257.

⁵ Skehan, P.; et. al.; *J. National Cancer Institute*, **1990**, 82, 1107.