

Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de 3-carbometóxi e N-butil-3-carboxamida-*b*-carbolinas-1-benzossustituídas

Lilian Tonin¹ (PG), Tiago Lopes¹ (IC), Anelise Formagio¹ (PG), Valéria Barbosa¹ (IC), João E. Carvalho² (PQ), Mary Ann Foglio² (PQ), Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ) * mhsarragiotto@uem.br

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR. 2. CPQBA/ UNICAMP, CP 6171, 13081-970, Campinas-SP.

Palavras Chave: *b*-carbolina, síntese, atividade antiproliferativa.

Introdução

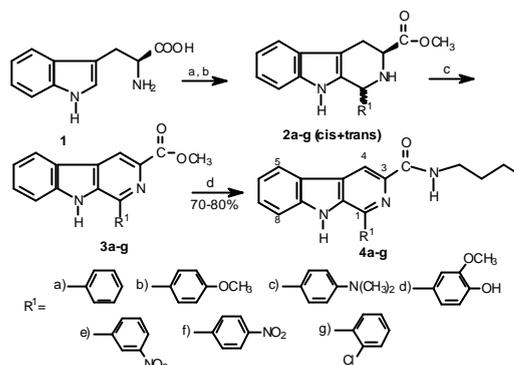
Diversos trabalhos descritos na literatura demonstram que a harmina, um alcalóide natural contendo o esqueleto β -carbolínico com o grupo metil na posição-1, apresenta alta atividade citotóxica frente linhagens de células tumorais humanas.¹ A alta toxicidade apresentada por este composto deu origem a várias pesquisas no sentido de se obter novos compostos com comparável atividade e mais baixa toxicidade. Compostos β -carbolínicos contendo grupos aromáticos na posição-1 e diferentes substituintes nas posições -3 e -9 foram testados frente a algumas linhagens de células tumorais humanas e mostraram-se muito seletivos.² Estudos têm demonstrado que a introdução de substituintes apropriados nas posições-3 e -9 do núcleo β -carbolínico podem contribuir para aumentar sua atividade antitumoral e diminuir sua toxicidade.³ Com este objetivo realizamos neste trabalho a síntese e a avaliação da atividade antiproliferativa, frente a várias linhagens de células tumorais humanas, de derivados β -carbolínicos com diferentes substituintes aromáticos na posição-1 e com as funções carbometóxi e N-butil carboxamida na posição-3.

Resultados e Discussão

Os derivados β -carbolínicos contendo os grupos carbometóxi (**3a-g**) e N-butil carboxamida (**4a-g**), na posição-3, foram preparados pela condensação do triptofano metil éster com uma série de aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler catalisada por ácido, seguida da oxidação com enxofre de (**2a-g**) e reação dos intermediários 3-carbometóxi-1-benzossustituídos (**3a-g**) com a butilamina (Esquema 1).

A atividade antiproliferativa dos derivados sintetizados (**3a-g**) e (**4a-g**) foi avaliada em culturas de células tumorais humana de melanoma (UACC-62), mama (MCF7), pulmão (NCI-460), leucemia (K-562), ovário (OVCAR), próstata (PCO-3), cólon (HT29), rim (786-0) e mama resistente (NCI/ADR).

Os ensaios foram realizados pelo método colorimétrico com sulforrodamina B e a doxorubicina foi utilizada como controle positivo. O IC₅₀ foi calculado a partir da curva de concentração versus porcentagem de inibição.



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, Refluxo b) Aldeído (R₁COH), CH₂Cl₂, 2,2 eq. TFA, t. amb.; c) 3,0 eq. S, xileno, refluxo; d) butilamina, 70 °C, 48 hs.

Esquema 1. Síntese dos derivados (**3a-g**) e (**4a-g**).

Os resultados dos ensaios mostraram que os compostos com substituinte carbometóxi na posição-3 (**3a-g**) apresentaram pronunciada atividade antiproliferativa frente à maioria das células testadas, com valores de IC₅₀ na faixa de 0,04-52,7 μ M. O composto **3b** foi o mais ativo, inibindo o crescimento de cultura de células de leucemia com IC₅₀ de 0,04 μ M. Os derivados **3a** e **3f** foram seletivos para a cultura de células melanoma, com IC₅₀ de 5,45 e 8,63 μ M, respectivamente.

A presença do substituinte N-butil carboxamida na posição-3 (**4a-g**) aumentou a atividade para a maioria das células, porém, diminuiu a seletividade. Os valores de IC₅₀ variaram na faixa de 0,18-35,1 μ M. O derivado mais ativo foi o composto **4c** inibindo o crescimento de cultura de células de pulmão com IC₅₀ de 0,18 μ M.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que os compostos **3b** e **4c** foram os mais ativos, com IC₅₀ de 0,04 e 0,18 μ M.

Agradecimentos

CAPES, CNPq

¹Cao, R.; et al *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 4613.

²Cao, R.; et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 249.

³Cao, R.; et al *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 991.