

Estudo da atividade antitumoral de novos compostos bioisostéricos amidínicos do tipo precursores dendriméricos.

Claudio L. Donnici¹(PQ)*; Sheila R. Oliveira (PG)¹; Luciano J. Nogueira¹ (PG); Adão A. Sabino¹(PQ), Míriam Tereza Paz Lopes² (PQ); Ana Candida Araújo e Silva² (PG); Carlos Alberto Montanari³ (PQ)
*e-mail: cdonnici@terra.com.br

¹NEQUIM, Departamento de Química, ICEx-UFMG; ²Laboratório de Substâncias Antitumorais, Depto de Farmacologia, ICB, UFMG, Av. Antônio Carlos 6627- BH - MG, 31270-901; ³Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, S. Carlos - SP, 13560-970.

Palavras Chave: derivados bioisostéricos amidínicos, atividade antitumoral, precursores dendriméricos.

Introdução

Dentre as várias classes destes fármacos pode-se destacar alguns agentes antitumorais cuja ação está ligada à interações com o DNA. Há novos agentes que interagem com o DNA, através de fortes forças eletrostáticas, sendo excelentes protótipos para o desenvolvimento de agentes farmacológicos inéditos. Como outras classes recentes de compostos com atividade antitumoral têm demonstrado possível sinergismo da funcionalização mista de novas drogas planejadas vários pesquisadores vêm estudando novos derivados bis-funcionalizados procurando-se um efeito sinérgico que gere menor toxidez e aumente a especificidade e a potência. Nosso grupo de pesquisa interdisciplinar vem pesquisando a obtenção de novos agentes antineoplásicos mistos, baseados em planejamento racional prévio, para desenvolvimento de novas moléculas, que são obtidas e avaliadas com o monitoramento da interação com o DNA e o selecionamento adequado por ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*. A potencialidade destes novos agentes é notável, pois alguns deles já mostraram atividade antitumoral no excelente nível de 10^{-8} mol.L⁻¹, o que nos obriga ao seu patenteamento. O presente trabalho mostra os resultados obtidos com mais oito novos derivados bioisostéricos amidínicos tipo precursores dendriméricos (PD1 a PD8) que foram planejados e sintetizados - com variações estruturais específicas de grupos funcionais bioisostéricos, tamanho de cadeia e lipofilia - que foram submetidos a ensaios antitumorais e avaliação de estudos tipo QSAR.

Resultados e Discussão

Os oito derivados (PD1 a PD8) foram preparados e isolados, em rotas sintéticas clássicas e de fácil execução e obtidos em rendimentos globais razoáveis (60-90%). Todos os intermediários preparados e os compostos finais foram caracterizados por técnicas espectrométricas usuais (IV, RMN de ¹H e de ¹³C e Massas) e análise elementar.

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Os oito derivados (PD1 a PD8) tiveram a sua atividade antitumoral avaliada (metodologia da metabolização do MTT que mede a viabilidade celular) sobre cinco diferentes linhagens tumorais (A549 – carcinoma de pulmão humano; B16F10 – melanoma murino metastático; Mewo – melanoma humano; MDA MB 231 – carcinoma de mama humano; C6 – glioma de rato) e uma linhagem normal (BHK – *Baby Hamster kidney* – rim de Hamster). Os resultados significativos (atividade citotóxica) estão apresentados na Tabela 1. Em todas as demais avaliações não foi observada tal atividade.

Tabela 1. Dados relevantes de atividade citotóxica dos compostos tipo precursores dendriméricos

Linhagens celulares	Compostos	Concentração Inibitória (CI ₅₀)
MDA MB 231	PD3	$6,3 \times 10^{-6}$ mol/L
	PD2	$4,2 \times 10^{-6}$ mol/L
	PD1	$1,2 \times 10^{-6}$ mol/L
Mewo	PD8	$2,4 \times 10^{-6}$ mol/L

Conclusões

Dentre os oito compostos estudados, quatro deles (PD1, PD2, PD3 e PD8) apresentaram atividade citotóxica *in vitro*, contra algumas linhagens tumorais com valores de CI₅₀ dignos de nota e além do mais, observou-se a influência estrutural e da lipofilia sobre a atividade antitumoral; o grau de ionização dos compostos também parece mostrar considerável influência sobre a atividade.

Agradecimentos

PRPq-UFMG, FUNDEP, FAPEMIG, CNPq e CAPES