

Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de complexos metálicos de 3-(N-etilamina-carboxamida)- β -carbolinas.

Anelise S. N. Formagio¹ (PG), Valéria Aquilino Barbosa¹ (PG), Christiana Madjarof² (PQ), Lilian T. D. Tonin¹ (PG), João E. Carvalho² (PQ), Mary Ann Foglio² (PQ), Vagner Roberto de Souza (PQ), Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ)

* mhsarragiotto@uem.br

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: síntese, β -carbolinas, atividade antiproliferativa

Introdução

Os agentes intercaladores do DNA representam uma das classes mais importantes das drogas usadas no tratamento de câncer. Muitos compostos que apresentam este modo de ação têm sido sintetizados e avaliados quanto sua atividade antitumoral, dentre eles, alcalóides contendo o esqueleto β -carbolínico. Em trabalhos anteriores, sintetizamos compostos β -carbolínicos contendo diferentes substituintes na posição-3 e avaliamos atividade antiproliferativa dos derivados obtidos. Os ensaios mostraram significativa atividade antiproliferativa, frente a diferentes células tumorais, para os derivados contendo o grupo 3-(N-etilamina-carboxamida) na posição-3². O composto **(3d)** (**Esquema 1**), por exemplo, foi o mais ativo desta série com IC₅₀ de 0,48 μ M frente a célula de melanoma.

Diante dos resultados significativos obtidos e baseados no fato que muitos complexos organometálicos são descritos como agentes anticâncer, propusemos a adição de metal aos derivados 3-etilamina-carboxamida **(3a-e)**, visando aumentar a atividade. Neste trabalho, descrevemos a síntese e a avaliação da atividade antiproliferativa de complexos metálicos de derivados 3-(N-etilamina-carboxamida)-1-benzosubstituídos- β -carbolínicos.

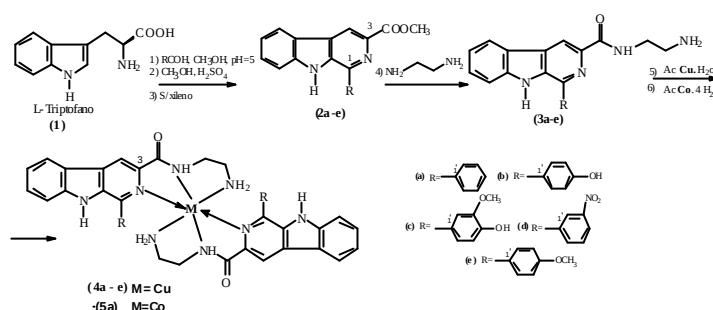
Resultados e Discussão

Os complexos com cobre **(4a-e)** e cobalto **(5a)**, foram preparados, a partir dos intermediários **(3a-e)** pela reação com acetato de cobre hidratado e/ou acetato de cobalto tetra hidratado em CHCl₃/MeOH⁴ (**Esquema 1**). A estrutura dos derivados **(4a-e)** e **(5a)** foi proposta com base nos seus dados espectroscópicos de UV-VIS, IV e RMN ¹H e ¹³C.

A atividade antiproliferativa dos derivados sintetizados **(4a-e)** e **(5a)**, 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.

Esquema 1. Síntese dos derivados **(2a-e)**, **(3a-e)**, **(4a-e)** e **(5a)**.



Os resultados mostraram que todos os derivados obtidos com a introdução do metal foram mais ativos para todas as linhagens de células testadas, quando comparados com derivados 3-etilamina-carboxamida **(3a-e)**. O derivado **(4b)** foi o mais ativo, com IC₅₀ de 0,01 μ M frente à célula de pulmão. Verificou-se ainda um significativo efeito frente a células de mama resistente, para os derivados **(4a)** e **(4d)** com IC₅₀ de 0,15 e 0,07 μ M, respectivamente.

O complexo com cobalto **(5a)** mostrou-se seletivo frente à célula de mama resistente com IC₅₀ de 0,94 μ M.

Conclusões

Os resultados indicaram que a formação de complexo metálico com cobre e cobalto dos derivados 3-(N-etilamina)-1-benzosubstituídos- β -carbolínicos-3-carboxamida contribuiu para um aumento da atividade antiproliferativa.

Agradecimentos

CAPES, CNPq

¹Guan, H.; et.al. *Europ. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1197.

²Formagio, A. S. N. et. al. *Livro de resumos da XV SBQSul*.

³Yu. X.; et. Al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3127.

⁴Shrivastav. A. Et.al. *Biochimie* **2006**, 88, 1209.