

Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de 3-(N-alquil-carboxamida)-b-carbolinas-1-benzossustituídas

Lilian T. D. Tonin¹ (PG), Valéria A. Barbosa¹ (PG), Manuela R. Panice¹ (IC), Anelise S. N. Formagio¹ (PG), 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

Estudos recentes com derivados β -carbolínicos e avaliação de sua atividade antitumoral têm sido desenvolvidos visando obter compostos com maior atividade e mais baixa toxicidade. Estes 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 frente a linhagens de células tumorais humanas e diminuir sua toxicidade^{1,2}.

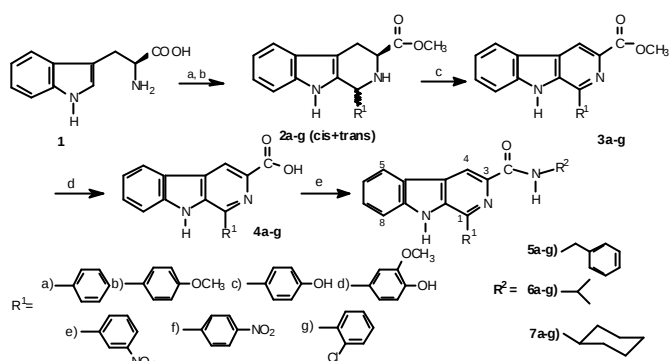
Em trabalhos anteriores sintetizamos compostos β -carbolínicos contendo diferentes substituintes aromáticos na posição-1 e os grupos carbometóxi, N-butil-carboxamida e N-pirrolidil-carboxamida na posição-3. Os ensaios de atividade para os compostos obtidos mostraram que a introdução de grupos N-alquil-carboxamida na posição-3 resultou em uma maior atividade, em relação aos derivados 3-carbometóxi³. Com o objetivo de se obter derivados mais potentes realizamos neste trabalho a síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de novos derivados 3-(N-alquil-carboxamida)- β -carbolínicos-1-benzossustituídos.

Resultados e Discussão

Os derivados 3-(N-alquil-carboxamida)- β -carbolínicos (**5a-g**), (**6a-g**) e (**7a-g**) foram preparados pela ciclização de Pictet-Spengler do L-triptofano metil éster com uma série de aldeídos aromáticos, seguida pela oxidação com enxofre de (**2a-g**). A hidrólise alcalina de (**3a-g**) forneceu os derivados 3-carboxil- β -carbolínicos (**4a-g**). A reação de substituição nucleofílica dos cloretos de ácidos dos intermediários (**4a-g**) com a benzilamina, isopropilamina e cicloexilamina, forneceu os derivados (**5a-g**), (**6a-g**) e (**7a-g**), respectivamente (Esquema 1). Os produtos obtidos foram caracterizados com base na análise de seus dados espectroscópicos (RMN ¹H e ¹³C).

A atividade antiproliferativa dos derivados sintetizados (**5a-g**), (**6a-g**) e (**7a-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.



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, Refluxo, 24hs; b) Aldeído (R₁COH), CH₂Cl₂, 2,2 eq. TFA, t. amb., 48hs; c) 3,0 eq. S, xileno, refluxo, 24hs; então 3hs a 0°C d) MeOH, H₂O, 4 eq. NaOH, refluxo, 12hs; e) SOCl₂, refluxo, 3hs; então THF, trietilamina, amina (benzilamina, isopropilamina e cicloexilamina), t. amb., 12 horas.

Esquema 1. Síntese dos derivados (**5a-g**), (**6a-g**) e (**7a-g**).

A análise dos resultados obtidos mostrou que a introdução do substituinte N-benzil-carboxamida na posição-3 forneceu os derivados com maior atividade antiproliferativa. O composto **5d** contendo o substituinte N-benzil-carboxamida na posição-3 e o (3-metóxi-4-hidróxi)fenil na posição-1 foi o derivado mais ativo de todas as séries testadas, inibindo o crescimento de cultura de células de pulmão e mama resistente, com IC₅₀ de 0,04μM e rim, com IC₅₀ de 0,42μM. Comparando-se os valores de IC₅₀ de todos os compostos 3-N-alquil-carboxamida sintetizados, observa-se que a ordem de atividade pode ser assim estabelecida: N-benzil>N-cicloexil>N-pirrolidil>N-butil>N-isopropil.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que os derivados β -carbolínicos contendo na posição-3 o grupo N-benzil-carboxamida foram os mais ativos frente às linhagens de células tumorais humanas testadas, demonstrando a importância da introdução de substituintes apropriados nesta posição.

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.

³Tonin, L. ; et al. *XV Encontro de Química da Região Sul* **2007**, QO005.