

Síntese de *bis*-(hidróxi-iminas) e avaliação de sua atividade antiproliferativa

Lucas Micquéias Arantes¹(PG)*, Letícia P. Rodrigues¹(IC), Débora P. Araújo¹(PG), João Ernesto de Carvalho²(PQ), Ana Lúcia T. G. Ruiz²(PQ), Dorila Piló Veloso¹(PQ), Adão Aparecido Sabino¹(PQ).
*micqueias@yahoo.com.br

¹Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB, Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901. ²Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e agrícolas (CPQBA) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Instituto de Biologia, Campinas, SP, 13083-970.

Palavras Chave: Bases de Schiff, câncer.

Introdução

Hoje existe um grande número de compostos utilizados em tratamento clínico para pacientes com câncer, sendo a maioria ativa contra um número limitado de tumores distintos. Vários desses tumores estão adquirindo resistências frente a esses medicamentos, o que justifica o desenvolvimento de novos compostos mais potentes e seletivos contra as linhagens resistentes. Nesse trabalho é apresentada a avaliação antiproliferativa de *bis*-iminas hidroxiladas aromáticas, cuja síntese foi planejada com o objetivo de avaliar a influência da posição relativa da hidroxila e do nitrogênio, na modulação dessa atividade.

Resultados e Discussão

As *bis*-(hidróxi-iminas) de **1** a **9** (Figura 1) foram sintetizadas com bons rendimentos empregando um procedimento adaptado da literatura¹.

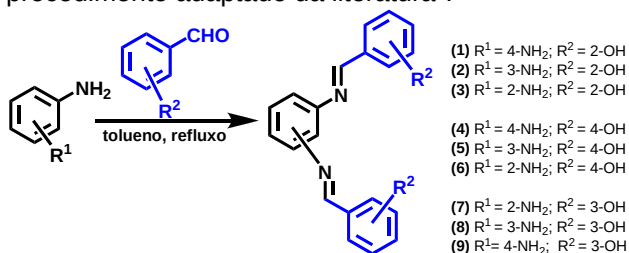


Figura 1. Preparação das *bis*-(hidróxi-iminas) **1-9**.

A atividade antiproliferativa dos compostos sintéticos **1** a **9** foi avaliada contra células de U251 (glioma, SNC); UACC-62 (melanoma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário). As *bis*-(hidróxi-iminas) de **1** a **9** foram usadas nas concentrações de 0,25 a 250 µg/mL. O ITC (Inibição total do crescimento) foi determinado por método espectrofotométrico², através de micro diluições dos compostos **1** a **9** e a Doxorrubicina (**DOX**) foi utilizada como controle positivo. Os resultados obtidos, após 48 horas de inoculação das células, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de Inibição Total do Crescimento (ITC₅₀).

	k	u	m	a
DOX	0,12	<0,025	0,25	2,26
1	<0,25	<0,25	13,64	175,09
2	0,82	4,63	1,35	3,90
3	<0,25	<0,25	2,10	0,61
4	<0,25	3,87	4,07	68,36
5	9,48	34,29	43,70	>250
6	23,62	3,00	>250	>250
7	>250	1,02	42,72	16,74
8	14,80	0,66	7,58	11,47
9	>250	15,09	>250	>250

k = U251 (glioma, SNC); u = UACC-62 (melanoma); m = MCF-7 (mama); a = NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos).

Os resultados de inibição indicaram que o composto **3** foi bem mais ativo contra a célula NCI-ADR/RES quando comparado ao controle positivo (**DOX**), e foi o composto que melhor inibiu as células tumorais estudadas, com exceção para a linhagem MCF-7 (mama). Os outros compostos apesar de terem apresentado resultados de inibição inferiores ao controle, se mostraram promissores para o direcionamento de novos análogos em estudos futuros.

Conclusões

Nesse trabalho foram sintetizadas nove iminas aromáticas e testadas contra quatro linhagens de células tumorais. Desses compostos, um apresentou ótimo resultado contra uma linhagem resistente, e os outros apresentaram resultados satisfatórios. Esse trabalho mostrou a importância da posição *orto* entre as iminas e as hidroxilas, direcionando para a síntese de novos análogos em trabalhos futuros, visando uma maior atividade e seletividade.

Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro.

¹ Ibrahim, M. N. e Sharif, S. A. *E-J. Chem.* **2007**, *4*, 531.

² Monks, A.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Viagro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757.