

## Síntese de derivados aminoguanidínicos planejados como protótipos de fármacos antineoplásicos.

Willians Antonio do Nascimento Epifânio<sup>1</sup> (PG), Antônio Euzébio Goulart Santana<sup>1</sup> (PQ), Cláudia do Ó Pessoa<sup>2</sup> (PQ), Manoel Odorico de Moraes<sup>2</sup> (PQ), Assuero Silva Meira<sup>2</sup> (PG), Danilo Damasceno Rocha<sup>2</sup> (PG), João Xavier de Araújo-Júnior<sup>1,3</sup> (PQ). \*wepifanio@ig.com.br.

1. Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais, Programa da Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas; 2. Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará; 3. Escola de Enfermagem e Farmácia, Universidade Federal de Alagoas.

Palavras Chave: Aminoguanidínicos, atividade antineoplásica, câncer.

### Introdução

A procura e o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos mais efetivos e menos tóxicos tem sido alvo de intensos estudos. Neste sentido, utilizamos como estratégia o bioisosterismo para o planejamento racional de novos protótipos de fármacos antineoplásicos. Esta busca se justifica em relatos de derivados aminoguanidínicos com atividade antineoplásica<sup>1,2</sup> descritos na literatura.

### Resultados e Discussão

A obtenção dos protótipos foi planejada com base em duas regiões de variação (Fig. 1). A primeira família obtida (a partir da variação da região aromática) foi submetida ao *screening* farmacológico inicial. A partir dos primeiros resultados foi possível selecionar os mais ativos para a síntese da segunda família (variação na amina).

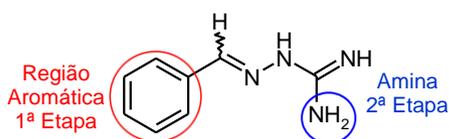


Figura 1. Regiões de variação.

A primeira família de substâncias foi obtida partindo-se de quantidades equimolares de aldeídos aromáticos (1) e cloridrato de aminoguanidina (2) fornecendo 20 protótipos diferentes (3) (Fig. 2). As estruturas das substâncias foram elucidadas com base em dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e I.V.

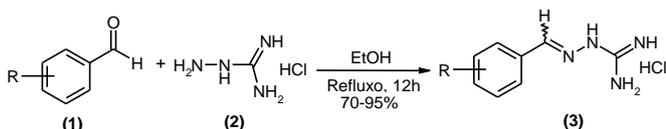


Figura 2. Síntese dos derivados aminoguanidínicos.

A avaliação da atividade antineoplásica foi realizada através do estudo da citotoxicidade *in vitro* em três linhagens de células tumorais, testadas na dose de 5 µg/mL através do método do MTT<sup>3</sup>. Dentre as substâncias testadas, uma apresentou atividade

citotóxica frente a duas linhagens celulares, tão potente quanto doxorrubicina, com os seguintes percentuais: 92,61% MDA-MB435 (melanoma - humano), 97,23% HCT-8 (cólon - humano) e 97,88% SF-295 (glioblastoma - humano). Já a determinação do CI<sub>50</sub> foi realizada em quatro linhagens tumorais: MDA-MB435 (mama - humano), HCT-8 (cólon - humano); e SF-295 (glioblastoma - humano) e HL60 (leucemia promielocítica) onde a substância com melhor atividade citotóxica obteve uma CI<sub>50</sub> abaixo de 2,2 µg/mL.

A segunda família de substâncias será obtida com a modificação na região da amina partindo-se do protótipo obtido na primeira etapa que se mostrou mais promissor.

### Conclusões

A síntese de derivados aminoguanidínicos através da rota utilizada mostrou-se bastante eficiente apresentando rendimentos entre 70% e 95%.

Um dos protótipos avaliados apresentou uma atividade citotóxica superior à doxorrubicina frente a duas linhagens de células tumorais. Além disso, outros ensaios serão realizados para identificar o mecanismo de ação.

### Agradecimentos

CNPq, FAPCAL e INCT/INOVAR.

<sup>1</sup> Tang, A.; Lien, E. J.; Lai, M. M. C. *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1103.

<sup>2</sup> Pignatello, R.; Panico A.; Mazzone, P.; Pinizzotto, M. R.; Garozzo, A.; Fumeri, P. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 781.

<sup>4</sup> Mosman, T. J. *Immunol. Methods.* **1983**, 65, 55.