

# ATIVIDADES ANTITUMORAL E ANTIMICROBIANA DE 3-(2-ONA-1,3,4-OXADIAZOL)- $\beta$ -CARBOLINAS.

Franciele C. Savariz<sup>1</sup> (PG), Valéria A. Barbosa<sup>1</sup> (PG), Ana Lucia T. G. Ruiz<sup>2</sup> (PQ), Mary Ann Foglio<sup>2</sup> (PQ), João E. Carvalho<sup>2</sup> (PQ), Marta C. T. Duarte<sup>2</sup> (PQ) e Maria Helena Sarragiotto<sup>1\*</sup> (PQ).  
[mhsarragiotto@uem.br](mailto:mhsarragiotto@uem.br)

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.

2. CPBQBA/UNICAMP, 6171, CEP: 13081-970, Campinas-SP.

**Palavras Chave:**  $\beta$ -carbolinas, antitumoral, antimicrobiano, 1,3,4-oxadiazol.

## Introdução

Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa mostraram que a introdução de heterociclos na posição-3 do esqueleto  $\beta$ -carbolínico resultou em compostos com elevada atividade antitumoral, frente a diversas linhagens de células tumorais humanas, com valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 1  $\mu$ M<sup>1</sup>.

Relatos da literatura demonstram que compostos contendo o heterociclo 1,3,4-oxadiazol possuem diversas atividades farmacológicas, dentre elas antiinflamatória e antimicobacteriana<sup>2</sup>. Com o objetivo de avaliar o efeito deste grupo sobre a atividade farmacológica, sintetizamos uma série de derivados contendo o grupo 1,3,4-oxadiazol ligado ao C-3 do núcleo  $\beta$ -carbolínico. Neste trabalho descrevemos os resultados dos ensaios biológicos das atividades antitumoral e antimicrobiana de derivados 1-fenilsubstituído 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- $\beta$ -carbolínicos sintetizados.

## Resultados e Discussão

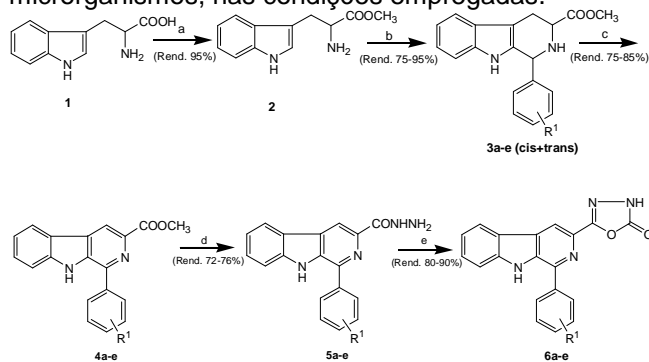
A rota proposta para a síntese dos compostos 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- $\beta$ -carbolínicos (**6a-e**) está mostrada no **Esquema 1**, conforme metodologia proposta anteriormente<sup>3</sup>.

A atividade antitumoral dos derivados **6a-e** foi avaliada frente oito linhagens de células tumorais humanas: glioma (U251), melanoma (UACC-62), mama (MCF7), ovário resistente (NCI-ADR/RES), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), ovário (OVCAR-03) e cólon (HT29) e frente à linhagem de células de rim de macaco verde (VERO). As linhagens foram expostas por 48h a diferentes concentrações dos compostos e o crescimento celular foi avaliado através do método colorimétrico de sulforodamina B. A partir das curvas de crescimento celular em função da concentração, foi calculada a concentração efetiva IC<sub>50</sub> (inibição de 50% do crescimento celular) através de regressão não-linear, tipo sigmoidal. Doxorrubicina foi utilizada como padrão positivo. O derivado **6a** foi seletivo para a linhagem de ovário resistente (NCI-ADR/RES) com valor de IC<sub>50</sub> de 0,58  $\mu$ M e pouco citotóxico para as células renais normais VERO (IC<sub>50</sub> = 2,16  $\mu$ M). O derivado **6d** foi ativo para as linhagens de glioma (U251) com valor de IC<sub>50</sub> de 0,59  $\mu$ M e próstata (PC-3) IC<sub>50</sub> de 0,87  $\mu$ M, sendo relativamente menos ativo frente a linhagem VERO com valor de IC<sub>50</sub> de 7,98  $\mu$ M, sugerindo uma ação

antiproliferativa maior do que aquela demonstrada pelo derivado **6a**.

O composto **6c** foi o mais ativo dos compostos testados, apresentando IC<sub>50</sub> entre 0,14 $\mu$ M e 3,21 $\mu$ M, frente às linhagens de células tumorais.

A atividade antimicrobiana foi testada, na concentração máxima de 100  $\mu$ g/mL, frente bactérias: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* e fungos: *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Os compostos **6a-e** não apresentaram atividade antimicrobiana para esses microrganismos, nas condições empregadas.



R<sup>1</sup> = a) H b) *m*-NO<sub>2</sub> c) *p*-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> d) *o*-Cl e) *p*-F  
**Condições:** **a)** MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, refluxo, 48h; **b)** Aldeído (R<sub>1</sub>COH), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, temp. amb., 48h; **c)** S<sub>8</sub>/xileno, refluxo, 48h; **d)** NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, etanol, refluxo, 72h; **e)** CDI, trietilamina, DMF, 1h a 0°C e temp. amb., 24h.

**Esquema 1: Síntese dos derivados 6a-e.**

## Conclusões

Neste trabalho foram avaliadas as atividades antitumoral e antimicrobiana de 5 derivados 1-fenilsubstituído-3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- $\beta$ -carbolínicos (**6a-e**). O composto 1-(*p*-dimetilaminofenil)-3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- $\beta$ -carbolina (**6c**) apresentou o melhor perfil de atividade antitumoral, sendo um promissor candidato à continuação dos estudos farmacológicos.

## Agradecimentos

Fundação Araucária, CNPQ, CAPES.

<sup>1</sup>Savariz, F.C.; et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 288.

<sup>2</sup>Mamolo, M. G.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3797.

<sup>3</sup>Savariz, F.C.; et al. *Trabalho 1135, 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2010.