

## Síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados do ácido 4-bromometil-3-nitrobenzóico

Marcela S. Lopes<sup>1</sup> (PG), Tatiane F. Borgati<sup>1</sup> (IC), Juliana C. Guerra<sup>2</sup> (IC), Carla F. Dolabella<sup>2</sup> (IC), Gabriele M. M. Cardoso<sup>2</sup> (IC), Elaine M. Souza-Fagundes<sup>2</sup> (PQ), Renata B. de Oliveira<sup>1</sup> (PQ)\*  
\*renatabo@farmacia.ufmg.br

<sup>1</sup>Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG. <sup>2</sup>Depto. de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biológicas da UFMG – Av. Antônio Carlos 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901 – Belo Horizonte – MG.

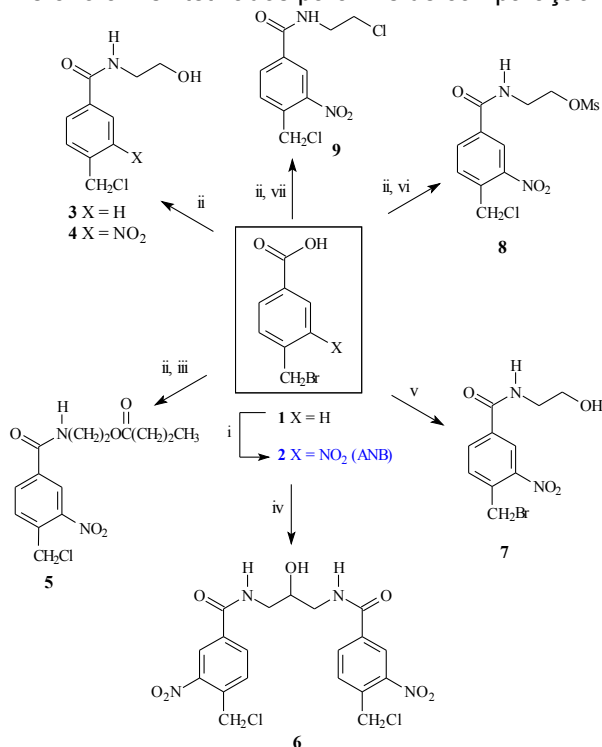
Palavras chave: nitroaromáticos, citotoxicidade, síntese orgânica

### Introdução

Existem várias evidências de que a atividade farmacológica apresentada pelos nitroaromáticos está relacionada com a redução *in vivo* do grupo nitro com conseqüente formação de espécies reativas. A ação desses derivados é especialmente relevante contra células tumorais presentes em regiões de hipóxia. Com base na atividade antitumoral do ácido 4-bromometil-3-nitrobenzóico (ANB)<sup>1</sup>, objetivou-se nesse trabalho a síntese e avaliação da atividade citotóxica de derivados nitroaromáticos baseados na estrutura do ANB.

### Resultados e Discussão

As substâncias 1-9 foram sintetizadas conforme ilustrado no Esquema 1. Os derivados não nitrados 1 e 3 foram sintetizados para fins de comparação.



**Esquema 1:** Reagentes e condições: i = HNO<sub>3</sub> fumegante; 76%; ii = etanolamina, EDAC, NHS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. (69%), 3 (43%); iii = ácido butírico, EDAC, acetona, (87%); iv = 1,3-diamino-2-propanol, EDAC, NHS, água, acetona, (35%); v =

etanolamina, EDAC, NHS, 0°C, (47%); vi = MsCl, piridina, 0 °C (62%); vii = MsCl, trietilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; t.a. (84%).

Para avaliação da citotoxicidade *in vitro* de 1-9 foram utilizadas três linhagens de células tumorais humanas: HL60 (leucemia), Jurkat (linfoma) e MCF-7 (tumor de mama). A toxicidade das substâncias para as células normais também foi avaliada, utilizando-se células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Os resultados obtidos estão ilustrados na Tabela .

Tabela - IC<sub>50</sub> das substâncias 1-9.

Composto	HL60 (μM)	Jurkat (μM)	MCF-7 (μM)	PBMC (μM)
1	36,30	>100	23,63	88,75
2 (ANB)	72,71	68,95	44,09	>100
3	>100	>100	>100	>100
4	9,09	19,36	79,89	>100
5	15,96	>100	29,54	-
6	19,36	30,20	22,92	-
7	14,92	53,28	30,54	53,87
8	>100	>100	>100	59,93
9	49,23	85	63	>100
etoposídeo	8,419	2,471	> 100	> 100

De acordo com os resultados apresentados na Tabela, a amida 4 foi o composto mais ativo contra as linhagens HL60 e Jurkat e a substituição da hidroxila por cloro (9) ou mesilato (8) assim como a ausência do grupo nitro (3) foi desfavorável para a atividade. O derivado dinitrado 6 foi o mais ativo frente à linhagem MCF-7. O grupo clorometil parece ser menos tóxico para PBMC do que o grupo bromometil (derivados 1 e 7).

### Conclusões

No presente trabalho foram sintetizadas 9 substâncias das quais 7 apresentaram atividade citotóxica significativa, sendo mais ativas do que o etoposídeo (controle positivo) contra a linhagem de células de tumor de mama (MCF-7).

### Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq.

<sup>1</sup>Oliveira, R. B. et al. Composições Farmacêuticas Antineoplásicas contendo compostos nitroimidazóis substituídos. Depósito de Pedido de Patente, número de protocolo 014100002302