

Planejamento, síntese e determinação da atividade citotóxica de novos análogos da Combretastatina-A4.

Daniel Nascimento do Amaral^{1,2} (PG)*, Bruno C. Cavalcanti⁴ (PG), Renata da S. Zardo (PG)³, Manoel O. De Moraes⁴ (PQ), Claudia do Ó Pessoa⁴ (PQ), Patrícia D. Fernandes³ (PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2,3} (PQ), Lídia M. Lima^{1,2,3} (PQ). *dnamaral54@gmail.com

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas-Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ)

²Programa de Pós -graduação em Química- Instituto de Química- UFRJ

³ Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal – Instituto de Ciências Biológicas – CCS – UFRJ

⁴ Programa de Pós Graduação em Farmacologia – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave: Combretastatina A-4, derivados N-acilidrazônicos, atividade citotóxica

Introdução

A Combretastatina A-4 (CA-4) é um derivado estilbenóide encontrado na casca do salgueiro africano *Combretum caffrum*, sendo um dos produtos naturais com atividade citotóxica mais potente dentre os conhecidos. A CA-4 inibe a polimerização de tubulina e apresenta atividade seletiva antivascular¹.

Neste trabalho são descritos o planejamento, síntese e determinação da atividade citotóxica de novos derivados N-acilidrazônicos análogos a CA-4.

Resultados e Discussão

Os compostos N-acilidrazônicos foram sintetizados a partir do éster metílico do ácido 3,4,5 trimetoxibenzóico empregando rota linear de 2 etapas. A rota sintética foi iniciada a partir de reação de hidrazinólise (rendimento de 88%) seguida de reações de condensação da hidrazida intermediária com aldeídos funcionalizados, previamente selecionados, obtendo-se os compostos N-acilidrazônicos planejados em rendimentos de 59 a 96%. Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e por ponto de fusão.

Os compostos planejados foram avaliados pelo método colorimétrico do MTT² para determinação da atividade citotóxica frente a quatro linhagens celulares tumorais (HL-60 - leucemia humana; HCT-8 - colon humano; SF-295 – glioblastoma humano e MDA-MB435 – câncer de mama humano) e para determinação da seletividade citotóxica frente a linfócitos humanos.

Os resultados indicam a obtenção de análogos ativos na ordem de nanomolar e índice de seletividade de até 110 para células da linhagem MDA-MB435/linfócitos humanos.

Tabela 1. Atividade citotóxica determinada (CI₅₀; nm) para alguns dos compostos ensaios frente a diferentes linhagens celulares tumorais.

Compostos	HL-60	HCT-8	SF-295	MDA-MB435
LASSBio 1586	290	450	260	64
LASSBio 1587	1630	4300	13050	120
LASSBio 1591	3070	55810	860	110
LASSBio 1593	4720	2080	1550	390

Os compostos LASSBio 1586 e LASSBio 1587 foram selecionados para determinação do perfil de ação antitumoral *in vivo* empregando o modelo de tumor de Ehrlich. Os resultados preliminares confirmaram a ação antitumoral do composto LASSBio 1587 no modelo estudado quando testado por via oral.

Conclusões

Foi possível a descoberta de dois novos protótipos antitumorais análogos a CA-4, preparadas através de síntese linear em elevados rendimentos e potência e seletividade citotóxica.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPQ, INCT – INOFAR (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos) , UFRJ e UFC.

¹ Fürst, R. *et.al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 6948-6951.

² Mosmann, T.J. Immunol. Methods 1983, 65, 55.