

Preparação de Novos Agentes Quimioterápicos Anticancerígenos Tioésteres Ditetrazólicos

Sheila R. Oliveira*(PG), Ana Candida A. Silva (PG), Miriam T. Paz Lopes (PQ), Graciane R. de Siqueira (IC), Rafaela D. Pereira (IC), Claudio L. Donnici (PQ), Luciano J. Nogueira (PQ). shetq@yahoo.com.br

UFMG- ICEx- Departamento de Química – Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha – Belo Horizonte – CEP: 31270-901
Palavras Chave: tetrazóis, organossulfurados, anticancerígenos

Introdução

Câncer do tipo melanoma ocorre em apenas 4% dos casos relatados de câncer de pele. No entanto é considerado como um grave problema de saúde pública devido ao fato de taxa de metástase. A letalidade do melanoma é considerada elevada sendo que a média de sobrevivência chega a 69%. No Brasil, estima-se que o número de novos casos relatados neste ano chegue a 5.930, em 2008 foram 1.303 mortes relatadas no país.⁽¹⁾ A partir desta problemática, temos buscado desenvolver novas substâncias ativas contra alguns tipos de câncer destacamos neste trabalho compostos que apresentam atividade citotóxica contra melanoma humano (MEWO).

Resultados e Discussão

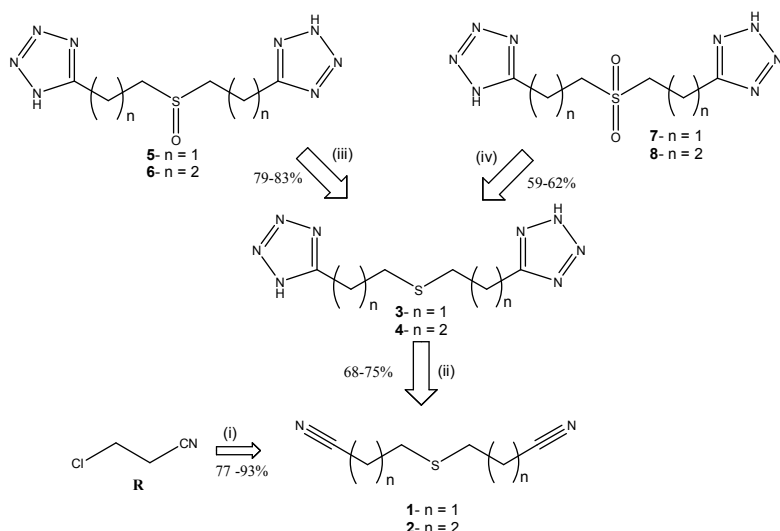
Os compostos 1,5-dinitril-3-tiapentano (1), 1,7-dinitril-4-tiapentano, 1,5-bis(5-tetrazolil)-3-tiapentano (3), 1,7-bis(7-tetrazolil)-4-tiapentano (4), 1,5-bis(tetrazolil)-3-oxatiapentano (5), 1,7-bis(tetrazolil)-4-oxatiapentano (6), 1,5-bis(tetrazolil)-3-bisoxatiapentano (7), 1,7-bis(tetrazolil)-4-bisoxatiapentano (8).⁽²⁾ Foram sintetizados conforme rota retrosintética mostrada na Figura 1. Os compostos 3 e 4 também foram preparados em micro-ondas e o tempo de reação foi reduzido a 5 h em rendimentos de 68-70%. Além disso, todos os compostos preparados foram caracterizados por técnicas espectrométricas usuais: espectrometria na região do infravermelho por ATR, RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT e espectrometria de massas por ionização por *electrospray* (ESI-MS).

Os ensaios "in vitro" foram realizados com reavalador colorimétrico MTT segundo protocolos do NCI (National Cancer Institute)⁽³⁾ os resultados se encontram na Tabela 1.

Tabela 1. IC₅₀ dos compostos contra linhagem MEWO.

Produto	1	2	3	4
IC ₅₀ /Mol.L ⁻¹	6,36.10 ⁻⁶	8,32.10 ⁻⁶	>1,00.10 ⁻⁴	2,19.10 ⁻⁵
Produto	5	6	7	8
IC ₅₀ /Mol.L ⁻¹	N.E.*	N.E.*	>1,00.10 ⁻⁴	>1,00.10 ⁻⁴

* N.E.: Não estudado ainda



- (i) **R** (126 mmol), Na₂S (66,7 mmol), MeOH (50 mL), Et₂O (50 mL), refluxo, 16-24h
(ii) **1** ou **2** (8,93 mmol), 20 mL de DMF, 8,48 mmol de LiF, 34,3 mmol de NaN₃, 33,3 mmol de NH₄Cl, 95°C, 115 h
(iii) **3** ou **4** (1,77 mmol), 10 mL de ACN, 1,78 mmol de NaIO₄, 1,0 mL de água, -5°C, 2h.
(iv) **3** ou **4** (1,97 mmol), 4 mL AcOH glacial, 1,2 mL de H₂O₂, t.a., 23h

Figura 1. Rota retrosintética para preparação dos compostos 1-8.

Conclusões

Todos os compostos (1-8) foram completamente caracterizados. Entre os produtos testados, 1, 2 e 4 foram mais ativos contra a linhagem estudada (MEWO). Foram feitos estudos da citotoxicidade em linhagem BHK, todos os compostos apresentam baixa atividade citotóxica.

Agradecimentos

CNPQ, FAPEMIG (PRONEX EDT479/07 e PPM III 0207/09).

¹ www.inca.gov.br (acessado em 02 de fevereiro de 2011)

² INPI: 014100004580 – Processo de Patente depositado em 30 de dezembro de 2010.

³ Bellamy, W.T. Prediction of response to drug therapy of câncer. A review of *in vitro* assays. *Drugs*, 44, 690-798, 1992.