

Desenho e síntese de novos compostos piperazínicos com propriedades citotóxicas.

Thiago S. Sampaio (PG)^{1*}, Bruno C. Cavalcanti (PQ)², Manoel O. de Moraes (PQ)², Claudia de Ó. Pessoa (PQ)², Lidia M. Lima (PQ)¹, Eliezer J. Barreiro (PQ)¹. *tsampaio@lassbio.icb.ufrj.br.

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Departamento de Fisiologia e farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará.

Palavras Chave: Piperazina, câncer, imatinibe, propriedades citotóxicas.

Introdução

As piperazinas representam unidades estruturais privilegiadas presentes em vários fármacos de sucesso, a exemplo do sildenafil, imatinibe e clozapina. Existem evidências experimentais que sugerem a capacidade das piperazinas efetuarem interações favoráveis por complementaridade molecular com os receptores biológicos. A possibilidade de sua conversão em sais orgânicos e inorgânicos assegura o melhoramento das propriedades farmacêuticas e farmacocinéticas. O imatinibe, primeira inovação farmacológica para o tratamento do câncer, possui em seu esqueleto estrutural o núcleo piperazínico funcionalizado e tem sido utilizado como inspiração para o desenho de novos possíveis candidatos a fármacos antitumorais.

Neste contexto, são descritos neste resumo o desenho, a síntese e a determinação das propriedades citotóxicas de uma nova série de compostos piperazínicos funcionalizados.

Resultados e Discussão

A nova série de derivados piperazínicos funcionalizados foi desenhada pela aplicação das estratégias de simplificação molecular e biososterismo não clássico sobre a estrutura do protótipo imatinibe.

A estratégia sintética foi iniciada pela obtenção dos precursores nitro-fenil-metilenopiperazinas, através de etapa de aminação redutiva¹ do derivado 4-nitrobenzaldeído com a piperazinas funcionalizadas, conforme descrito na Figura 1.

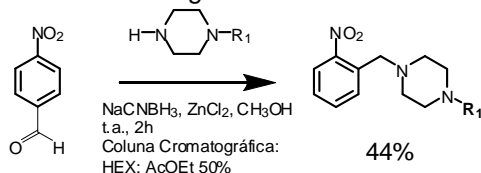


Figura 1- Rota sintética dos precursores.

A separação por cromatografia em coluna tornou possível a identificação do álcool benzílico como o subproduto da reação. Na tentativa de minimizar a formação do subproduto e eliminar a etapa de purificação por coluna cromatográfica, tentou-se utilizar o sistema AcOH – NaBH₃ como agente redutor², não observando melhora significativa na relação entre produto e subproduto.

Os precursores obtidos, em rendimentos moderados, foram submetidos a etapa de interconversão de grupos funcionais, através da redução do grupamento nitro em presença de ferro elementar e cloreto de amônio para obtenção das aminas correspondentes³ (Figura 2).

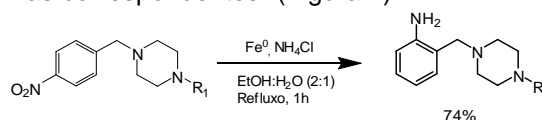
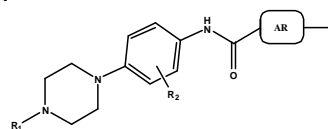


Figura 2- Rota sintética dos intermediários chave.

A última etapa da rota constituiu em etapa de adição nucleofílica do intermediário chave a carbonila de cloretos de ácidos, previamente selecionados e sintetizados.



Os novos compostos foram ensaiados em modelo de viabilidade e proliferação celular, empregando o método do MTT³ (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito da doxorrubicina e do derivado LASSBio-1599 na viabilidade de células HL-60, SF-295, HCT-8.

Amostras	Linhas celulares – CI ₅₀ μM (IC95%)		
	HL-60	SF295	HCT-8
Doxorrubicina	0,04	0,48	0,02
LASSBio-1599	> 345	208,67	173,41

Neste ensaio LASSBio-1599 mostrou-se citotóxico, porém pouco potente, inibindo o crescimento de células tumorais de cólon humano (HCT-8) com CI₅₀ de 173 μM.

Conclusões

Os resultados obtidos permitiram a descoberta de um novo composto piperazínico de fácil obtenção e com atividade citotóxica na ordem de 173 μM, o qual será utilizado como modelo para etapas subsequentes de otimização estrutural, visando ganho de seletividade e potência citotóxica.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPq, INCT-INOVAR.

¹ Kim, S. *et al. J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1927.

² Ignatovich, J. *et al. Chem. Heterocyc. Compd.* **2007**, 43, 1540.

³ Li, C. *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4897-4905.

⁴ Mosman, T. J. *Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.