

Síntese e atividade antitumoral de novas 3-(2-ona-3-alkilaminometil-1,3,4-oxadiazol)- β -carbolinas.

Franciele C. Savariz¹ (PG), Ligia Rocco¹ (IC), Pamela T. Bandeira¹ (IC), Mary Ann Foglio (PQ)², Ana Lucia T. G. Ruiz² (PQ), Willian F. da Costa¹ (PQ), Emerson Meyer¹ (PQ), João E. Carvalho² (PQ), Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ), mhsarragiotto@uem.br

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.
2. CPQBA/UNICAMP, 6171, CEP: 13081-970, Campinas-SP.

Palavras Chave: β -carbolinas, bases de Mannich, 2-ona-1,3,4-oxadiazol, atividade antitumoral.

Introdução

Em trabalhos anteriores sintetizamos e avaliamos a atividade antitumoral *in vitro*, frente a seis linhagens de células tumorais humanas, de uma série de bases de Mannich dos compostos β -carbolínicos **5a-d**, contendo a unidade 1,3,4-oxadiazol na posição-3 e grupos fenila, com diferentes substituintes, na posição-1^{1,2}. As bases de Mannich foram preparadas pela condensação de **5a-d** com formaldeído 37% e com a amina butilamina. Os resultados dos ensaios mostraram um aumento significativo da atividade antitumoral das bases de Mannich, em relação à dos respectivos 1,3,4-oxadiazóis de partida, demonstrando a importância do grupo alkilaminobutil para a atividade^{1,2}. Com o propósito de avaliar o efeito de outros grupos alkilaminometil-1,3,4-oxadiazol sobre a atividade antitumoral de compostos β -carbolínicos, neste trabalho realizou-se a síntese e avaliação da atividade antitumoral de quatro séries de bases de Mannich das 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol)- β -carbolinas (**5a-d**).

Resultados e Discussão

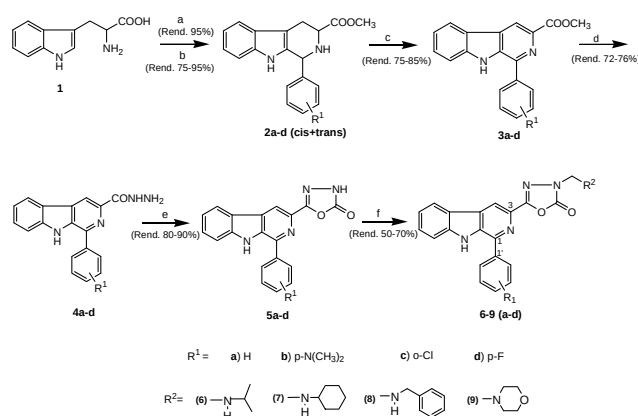
A rota proposta para a síntese dos compostos β -carbolínicos **6-9 (a-d)** está mostrada no **Esquema 1**. Os derivados **4a-d** foram preparados a partir da condensação do *L*-triptofano esterificado com diferentes aldeídos aromáticos, oxidação das tetraidro- β -carbolinas **2a-d** e posterior reação de **3a-d** com hidrazina hidratada³. A reação de **4a-d** com CDI¹ forneceu os derivados **5a-d**, os quais foram submetidos à reação com as aminas isopropilamina, cicloexilamina, benzilamina e morfolina, na presença de formaldeído 37%, para a obtenção das bases de Mannich **6-9 (a-d)**.

Os compostos foram caracterizados por IV, RMN ¹H e RMN ¹³C/DEPT/HSQC. A formação das bases de Mannich foi evidenciada, principalmente, pelo sinal do grupo metilênico nos espectros de RMN ¹H e ¹³C na região de δ_H 5,70 (s) e δ_C 66,0, respectivamente, além dos sinais característicos de aminas utilizadas. A atividade antitumoral dos derivados **6-9 (a-d)** foi avaliada frente a seis linhagens de células tumorais humanas: mama (MCF7), ovário resistente (NCI-ADR/RES), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), ovário (OVCAR-03) e cólon (HT29).

Os resultados dos ensaios mostraram que os derivados **6a-d** e **9a-d** foram mais ativos em relação aos das demais séries sintetizadas, demonstrando a importância dos grupos isopropilaminometil e morfolilmetil para a atividade.

Dentre os compostos testados, o composto **9b**, contendo o grupo 4-dimetilaminofenil na posição-1, foi o mais ativo, apresentando IC₅₀ na faixa de 0,46 a 3,93 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ frente a todas as linhagens de células tumorais testadas.

Os derivados **6b** e **9a** apresentaram potente atividade frente às células tumorais de ovário (OVCAR-3), com valores de IC₅₀ de 0,22 e 0,25 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivamente. O derivado **7d** foi seletivo para a linhagem de ovário (OVCAR-3) com valor de IC₅₀ de 2,64 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.



Esquema 1: Condições: **a)** MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48h; **b)** Aldeído (R¹CHO), CH₂Cl₂, TFA, temp. amb., 48h; **c)** S/xileno, refluxo, 48h; **d)** NH₂NH₂.H₂O, etanol, refluxo, 72h; **e)** CDI, trietilamina, DMF, 1h a 0°C e temp. amb., 24h; **f)** formaldeído (37%), amina, EtOH, 60°C, 24h.

Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de 16 derivados 1-fenilsubstituído-3-(2-ona-3-alkilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos **6-9(a-d)**. A introdução do grupo morfolilmetil na unidade 1,3,4-oxadiazol do derivado **5b** resultou em um derivado (**9b**) com potente atividade antitumoral, sendo este um promissor candidato à continuação dos estudos farmacológicos.

Agradecimentos

Fundação Araucária, CAPES e CNPQ.

¹Savariz, F.C.; et.al. *Resumo ORG234*, 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010.

²Rocco, L.; et.al. *ResumoORG208*, 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011.

³Savariz, F.C.; et.al. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, 21, 288.