

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE INÉDITOS DERIVADOS DA ISATINA

Thays Gabrielle de Jesus Silva¹; Ana Cristina Lima Leite²

¹Estudante do Curso de Farmácia –CCS – UFPE; E-mail: thays.gabrielle22@gmail.com,

²Docente/pesquisador do Deptº Ciências Farmacêuticas – CCS – UFPE; E-mail:ac11b2003@yahoo.com.br.

Sumário: O desenvolvimento de inovadores protótipos a fármacos antitumorais trata-se de uma medida emergencial visto que esta patologia apresenta altos índices de incidência, e podem ser graves e complexas. Além disso, as terapias disponíveis apresentam muitas fragilidades quanto à eficácia, vários efeitos tóxicos e resistência a múltiplas drogas (RMD). Neste contexto, o presente trabalho objetiva obter inéditos candidatos a fármacos para uma nova terapia antitumoral com melhor eficácia. Foi sintetizada uma inédita série de tiazóis, a partir de isatinas substituídas e tiossemicarbazidas, a metodologia utilizada foram os métodos tradicionais para a síntese orgânica a partir da técnica de agitação magnética com refluxo em aquecimento. Ao final da síntese, foram obtidos o total de 10 compostos com tempos reacionais de cada composto variando de 3h a 6h, utilizando-se reagentes economicamente viáveis, os rendimentos dos compostos variaram de 60 a 85%. As moléculas foram purificadas através de cromatografia em coluna, enviadas para análise (RMN¹H, RMN¹³C e Infravermelho) e para análise biológica.

Palavras-chave: agentes antitumorais; derivados isatínicos; imunomoduladores; química medicinal

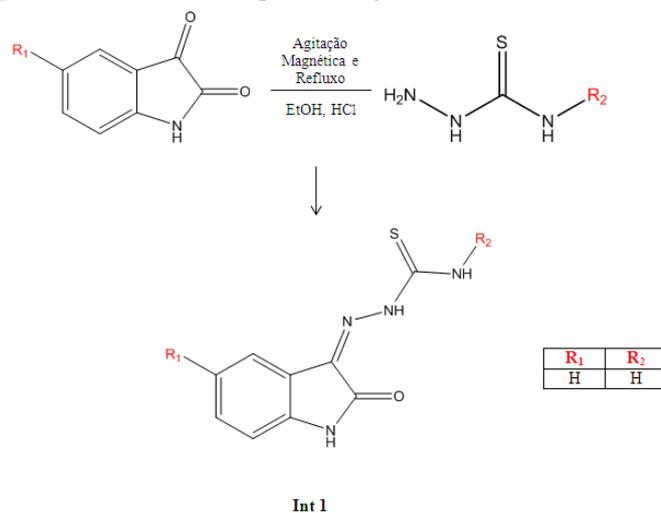
INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes. A quimioterapia apresenta como principal objetivo destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais. Devido à alta toxicidade dos fármacos antitumorais utilizados na quimioterapia atual, há uma necessidade crucial de se desenvolver novos medicamentos mais seletivos (COSTA, 2011). Em busca de maior seletividade para os antitumorais, o nosso grupo (LpQM, UFPE) tem explorado o planejamento de novos protótipos a fármacos antitumorais, tendo eleito o heterociclo isatina e seus análogos como protótipo estrutural devido a sua alta diversidade de atividades biológicas. Contudo, o objetivo deste trabalho foi a síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade biológica de 10 moléculas inéditas obtidas a partir do grupo farmacofórico isatina, afim de se realizar um estudo de relação Estrutura-Atividade.

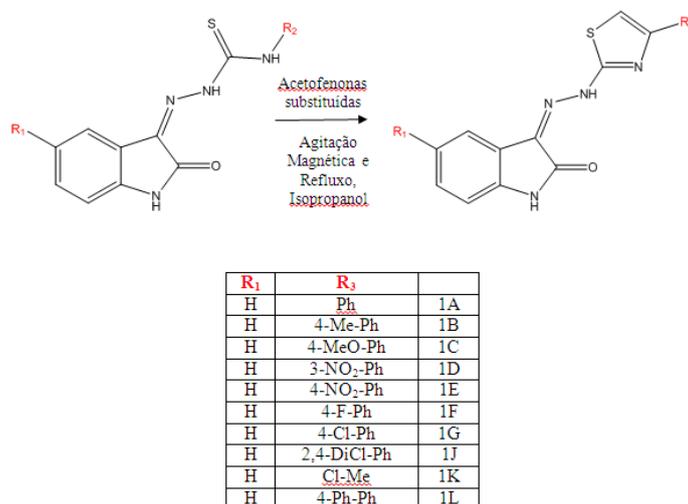
MATERIAIS E MÉTODOS

As etapas foram desenvolvidas no Deptº de Ciências Farmacêuticas, sob a coordenação e orientação da Profa. Dra. Ana Cristina Lima Leite (UFPE). A rota sintética planejada para os novos compostos se sucedeu em duas etapas. Na etapa 1 (**Esquema 1**), ocorreu uma hibridização molecular, onde duas estruturas bioativas distintas. Enquanto que a etapa 2 (**Esquema 2**) ocorreu uma ciclocondensação para a formação do heterociclo. Nos seus respectivos esquemas, encontram-se descritas as condições reacionais da síntese das etapas 1 e 2.

Esquema 1: Rota sintética para obtenção da Tiossemicarbazona (Int1).



Esquema 2: Rota sintética para obtenção da Tiazóis.



RESULTADOS

Os produtos foram obtidos com bons rendimentos, e ao término das reações, foi feita a devida elucidação estrutural. Todos os compostos puros estão dispostos na **Tabela 01**, apresentando rendimentos das reações que variaram de 60 a 85%, pontos de fusão e Rf.

Tabela 1: Resultados dos compostos sintetizados.

Int 1	Peso Molecular: 220,25 g/mol
	Ponto de Fusão: 254 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,53
1 A	Peso Molecular: 320,37 g/mol
	Ponto de Fusão: 258-260 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,52
1 B	Peso Molecular: 334,39 g/mol
	Ponto de Fusão: 261-263 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,66

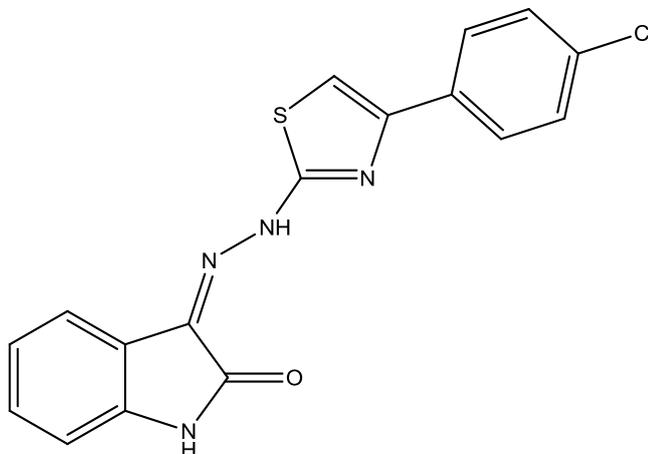


1 C	Peso Molecular: 350,39 g/mol
	Ponto de Fusão: 268 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,70
1 D	Peso Molecular: 365,37 g/mol
	Ponto de Fusão: 278-279 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,65
1 E	Peso Molecular: 365,37 g/mol
	Ponto de Fusão: 273 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,60
1 F	Peso Molecular: 338,36 g/mol
	Ponto de Fusão: 265-267 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,64
1 G	Peso Molecular: 354,81 g/mol
	Ponto de Fusão: 279-280 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,62
1 J	Peso Molecular: 389,26 g/mol
	Ponto de Fusão: 285-286 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,68
1 K	Peso Molecular: 292,74 g/mol
	Ponto de Fusão: 245-248 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,58
1 L	Peso Molecular: 396,46 g/mol
	Ponto de Fusão: 251-254 °C
	Fator de Retenção (Rf): 0,60

DISCUSSÃO

Dados Espectroscópicos: Os resultados das análises de RMN ¹H, ¹³C e IV confirmaram as estruturas moleculares. Tomando por exemplo o composto **1 G**, a partir da análise dos espectros foi possível comprovar que a síntese originando a nova molécula foi realizada com sucesso. Seus dados foram:

1 G = (Z)-3-{2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-hidrazona}indolin-2-ona



RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.95 (d, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH); 7.08 (t, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH); 7.33 (t, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH); 7.46 (d, 2H, *J* 8.8 Hz, ArH); 7.52 (d, 1H, *J* 7.2 Hz,

ArH); 7.67 (s, 1H, ArH); 7.90 (d, 2H, *J* 8.8 Hz, ArH); 11.23 (s, 1H, NH); 13.33 (s, 1H, NH). **RMN¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 107.5 (CH, Ar); 111.0 (CH, Ar); 119.7 (C-Ar); 119.8 (CH, Ar); 122.4 (CH, Ar); 127.4 (2CH, Ar); 128.7 (2CH, Ar); 130.5 (CH, Ar); 132.2 (C-Ph); 132.4 (C=N); 132.8 (C-Cl, Ar); 141.3 (C-NH, Ar); 149.8 (C-N, Ar); 163.2 (C=O); 166.2 (N=C-S). **IV (KBr):** 3260 (NH); 1693 (HN-C=O) cm⁻¹.

Avaliação Biológica: Os compostos sintetizados foram encaminhados para serem avaliados quanto à atividade antitumoral. Os testes estão sendo realizado em colaboração com o Professor Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo, Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT) - Universidade Federal de Pernambuco. Os resultados ainda não foram concluídos, impossibilitando a realização do estudo da relação Estrutura-Atividade para a identificação dos substituintes que aumentaram o potencial antitumoral dessas moléculas.

CONCLUSÕES

Novos inéditos compostos isatínicos (10 moléculas) foram sintetizados, apresentando bons rendimentos, suas estruturas químicas foram elucidadas com sucesso. Os testes antitumorais dos compostos estão em análise, em colaboração, e os resultados ainda não foram entregues para a realização do estudo da relação estrutura x atividade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC/CNPq pela bolsa fornecida, à professora orientadora Ana Cristina Lima Leite pela oportunidade que aprendizado e crescimento profissional e a todos os demais integrantes do laboratório LpQM da UFPE.

REFERÊNCIAS

COSTA, P. M. da. Avaliação do potencial antitumoral e antiangiogênico de novos análogos ftalimídicos da talidomida. Tese de doutorado. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

GOTTESMAN, M. M.; FOJO, T.; BATES, S. E. Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. *Nat. Rev. Cancer*, 2, 48, 2002.

VINE, K. L.; MATESIC, L.; LOCKE, J. M.; RANSON, M.; SKROPETA, D. Cytotoxic and Anticancer Activities of Isatin and Its Derivatives: A Comprehensive Review from 2000-2008. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2, 397-414, 2009.