

Novos derivados cumarínicos obtidos via reação de Biginelli com atividade antitumoral relevante comparados ao Monastrol

Felipe Vitória¹ (FM,PQ), Guilherme Graziany Camelo de Carvalho² (PG), Claudia do Ó Pessoa² (PQ), Arthur Eugen Kümmerle³ (PQ)

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); ² Universidade Federal do Ceará (UFC); ³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ); E-mail: vitorioch@gmail.com

Palavras Chave: Antitumorais, cumarinas, monastrol, reação multicomponente.

Introdução

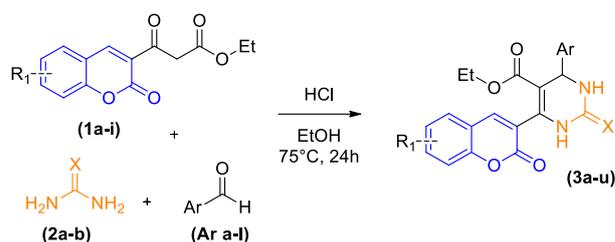
Câncer é um termo usado para doenças em que células anormais se dividem sem controle e são capazes de invadir outros tecidos, podendo se espalhar para lugares distantes no corpo através dos sistemas sanguíneos e linfáticos por um processo conhecido como metástase, sendo considerado pela Organização Mundial da Saúde um dos maiores problemas de saúde enfrentados pela humanidade neste século. Dentre as várias classes terapêuticas para o tratamento do câncer se encontram as cumarinas, que são alvos de contínuas investigações de interesse biológico devido às suas propriedades farmacológicas e diferentes mecanismos de ação¹. Dessa forma, o presente trabalho relata a avaliação biológica de uma série de análogos di-idropirimidinônicos ao monastrol, visto que sua obtenção passa por uma reação tricomponente de Biginelli.

Resultados e Discussão

Os derivados di-idropirimidinônicos (1a-u) tiveram suas citotoxicidades testadas frente às linhagens tumorais humanas PC-3 (próstata), HCT-116 (cólon) e SNB-19 (glioblastoma) in vitro através do método MTT, que consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3- (4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio (MTT). O monastrol foi utilizado como referência devido a sua semelhança estrutural com os compostos avaliados. Primeiramente foi determinado o percentual de inibição de crescimento celular na concentração máxima de 10µg/mL nas três linhagens avaliadas. Com esses valores, foi determinado quais substâncias possuíam maior percentual de inibição relativo em comparação com o composto considerado padrão, o monastrol. Foram então selecionados 12 compostos para que fosse determinado o valor de Cl_{50} de cada um nas linhagens avaliadas. Os análogos selecionados são os de código: 3a, e, g, i-m, o-u, além do próprio monastrol, utilizado como controle (Esquema 1). O processo de escolha dos compostos teve como premissa a porcentagem de inibição comparada com o monastrol promovido nas linhagens, onde seriam excluídos os compostos que não

promovessem atividade relativa percentual próxima ou maior que 100% em pelo menos uma das linhagens celulares.

Esquema 1. Escopo reacional.



X = O, S; R₁ = 7-H, 7-N(Et)₂, 7-OMe, 8-OMe, 6-Me, 7-Me, 7-F, 7-(3-(piperidin-1-il)propoxi); Ar = fenil, 4-OMe, 3-OMe, 2-OMe, 4-Cl, 3-Cl, 4-Br, 3,4-di-OMe, benzodioxola, tiofenil, naftil, 3-OH.

A maioria dos compostos analisados foi mais potente que o monastrol (Cl_{50} 22,02-43,20 µM). Isso corrobora com a ideia de que o núcleo cumarínico pode ser muito importante para este estudo. O melhor perfil de bioatividade para esta série foi encontrada nos compostos 7-dietilamino-cumarinas com substituintes oxigenados no anel aromático da di-idropirimidinona, os quais demonstram valores de Cl_{50} (3,28-60,46 µM) interessantes que variavam de acordo com posição de substituição no anel aromático. Compostos com padrão de substituição orto (Cl_{50} 3,28-30,41 µM) se mostraram mais potentes que os para e meta monosubstituídos (Cl_{50} 10,64-60,46 µM). Entretanto, os compostos disubstituídos se mostraram os melhores da série, com destaque para o substituinte benzodioxola (Cl_{50} 3,28-15,95 µM) que apresentou a melhor potência nas três células avaliadas.

Conclusões

Por fim os testes biológicos de atividade antiproliferativa para os compostos sintetizados revelaram substâncias com potenciais interessantes. A substância mais ativa da série das di-idropirimidinonas foi a 3p exibindo um Cl_{50} de 3,28 µM frente a célula PC-3.

¹ PEREIRA, T.M.; FRANCO, D.P.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E. Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 18, p. 124-148, 2018.