

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DE INÉDITOS DERIVADOS DA ISATINA

Thays Gabrielle de Jesus Silva<sup>1</sup>; Ana Cristina Lima Leite<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Docente/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 (RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C e Infravermelho) e para análise biológica.

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

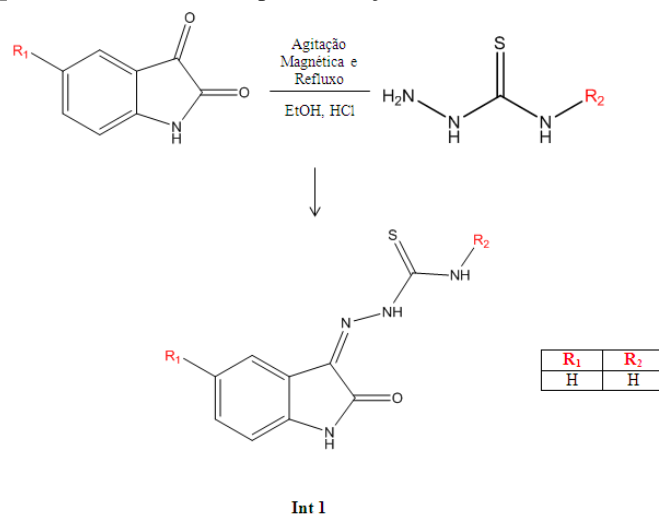
### INTRODUÇÃO

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.

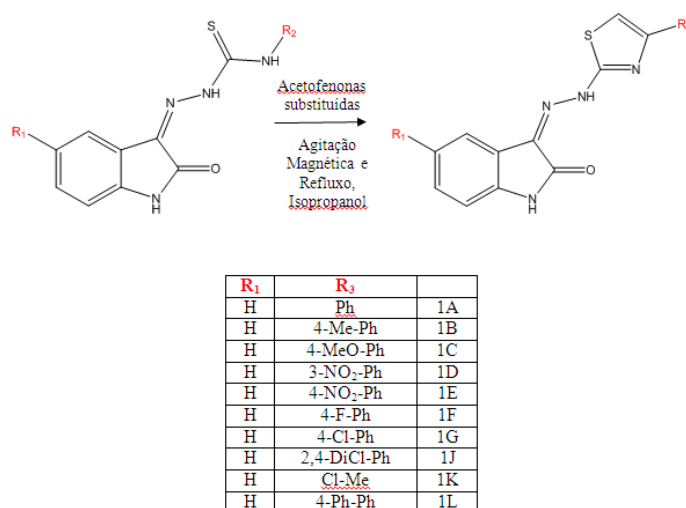
### MATERIAIS E MÉTODOS

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.

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

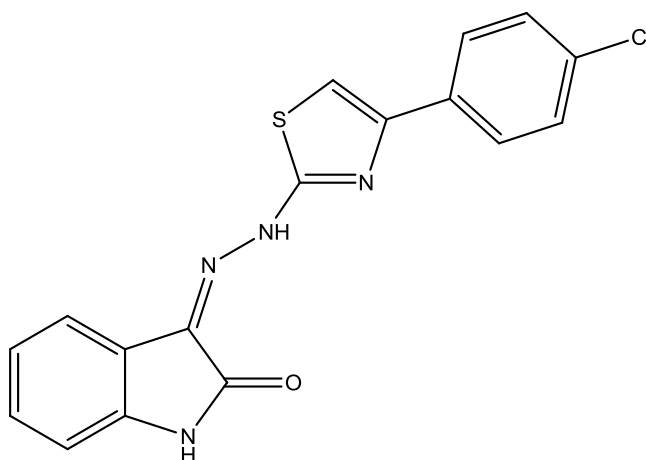


<b>1 C</b>	<b>Peso Molecular:</b> 350,39 g/mol
	<b>Ponto de Fusão:</b> 268 °C
	<b>Fator de Retenção (Rf):</b> 0,70
<b>1 D</b>	<b>Peso Molecular:</b> 365,37 g/mol
	<b>Ponto de Fusão:</b> 278-279 °C
	<b>Fator de Retenção (Rf):</b> 0,65
<b>1 E</b>	<b>Peso Molecular:</b> 365,37 g/mol
	<b>Ponto de Fusão: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

## DISCUSSÃO

**Dados Espectroscópicos:** Os resultados das análises de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C 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**



**RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 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). **RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  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<sup>-1</sup>.

**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.