# PROPOSTA DE SÍNTESE DE NOVO DERIVADO DE ESTROGÊNIO-NITROSOUREIA CANDIDATO A FÁRMACO ANTINEOPLÁSICO

# PROPOSAL FOR THE SYNTHESIS OF A NEW ESTROGEN-NITROSOUREA DERIVATIVE AS A CANDIDATE FOR ANTINEOPLASTIC DRUG

Gustavo Amaral Silva, Gabriella Da Costa Lemos Leão, José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Curso de Farmácia
E-mail para contato: gustavoamaraldx@gmail.com

RESUMO – A expressão do receptor de estrogênio e sua posição notável na progressão da maioria dos cânceres de mama sugeriram a conjugação para melhorar a terapia antineoplásica. Dessa forma, complexos de platina ligados ao estrogênio, via química click de azida-alcino de Cu (I), e conjugados de esteroide-nitrosoureia mostraram resultados promissores. Entretanto, não foram encontradas tentativas de síntese de conjugados de esteroide-nitrosoureia com química *click*. Este estudo tem como objetivo propor a síntese de um novo derivado de estrogênio-nitrosoureia, candidato a fármaco antineoplásico. A síntese proposta é semelhante à descrita na literatura para moléculas correlatas em grupos funcionais.

**Palavras-chave:** Compostos de Nitrosoureia; Estradiol; Química Click; Triazóis.

*ABSTRACT – The expression of the estrogen receptor and its notable position in the progression of most breast cancers suggested conjugation to improve antineoplastic therapy. Thus, platinum complexes linked to estrogen via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne click chemistry and steroid-nitrosourea conjugates have shown promising results. However, no attempts to synthesize steroid-nitrosourea conjugates using click chemistry have been found. This study aims to propose the synthesis of a new estrogen-nitrosourea derivative, a candidate for antineoplastic drug development. The proposed synthesis is similar to that described in the literature for related molecules in functional groups.*

**Keywords**: Nitrosourea Compounds; Estradiol; Click Chemistry; Triazoles.

Tipo do trabalho: ( x ) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

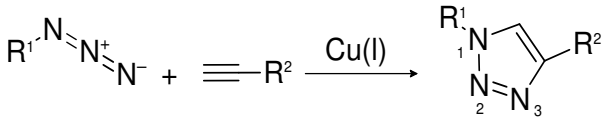
# 1 INTRODUÇÃO

A maioria dos cânceres de mama é dependente de hormônios, expressando o receptor de estrogênio (ER), sendo denominados ER+. Dada a posição notável que o ER ocupa na progressão da maioria dos cânceres de mama, ele é um alvo proeminente para novos antineoplásicos [1].

Recentemente, a bioconjugação avançou o desenvolvimento de antineoplásicos ao unir duas ou mais moléculas com propriedades biológicas distintas. Nessa lógica, a conjugação de esteroides com agentes citotóxicos poderia melhorar a terapia de cânceres dependentes de hormônios, direcionando a resposta da parte citotóxica ao alvo através da parte esteroide [2].

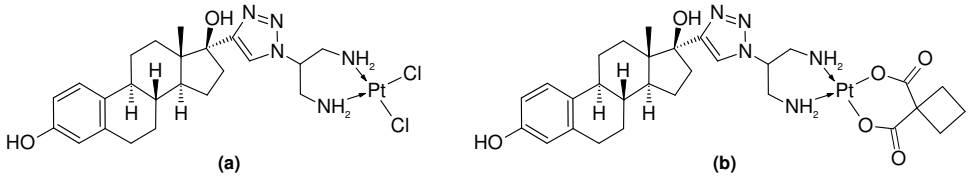
Kitteringham *et al*. [3] exploraram a citotoxicidade, *in vitro*, de novos complexos de Pt(II) ligados ao estrogênio em modelos de cultura de células cancerígenas ER+ e ER-. O estudo baseou-se na funcionalização dos complexos e em estratégias de conjugação a partir da química *click*. A cicloadição entre azida-alcino, catalisada por Cu(I) (CuAAC), gerando o correspondente 1,4-dissubstituído 1,2,3-triazol, com excelente seletividade e alto rendimento, é sinônimo de química *click* (Esquema 1).

*Esquema 1*



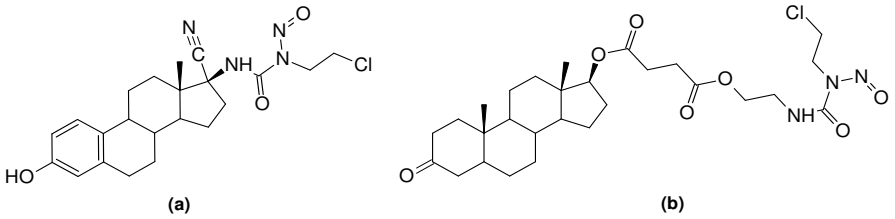

Ineditamente, Kitteringham *et al*. [3] aplicaram a reação CuAAC na concepção de dois complexos ligados a esteroides para candidatos a fármacos antineoplásicos à base de Pt: [PtCl2(EDiolDap)] e [Pt(CBDCA)(EDiolDap)] (Figura 1). Ambos os complexos exibiram valores menores de $IC_{50}$ calculados contra as linhagens de câncer ER+ do que aqueles calculados contra a linhagem de câncer ER-.

*Figura 1: Complexos de Pt(II) ligados ao 17β-estradiol;* ***(a)*** *[$PtCl_2$(EDiolDap)] e* ***(b)*** *[Pt(CBDCA)(EDiolDap)].*




Conjugados de esteroide–nitrosoureia, descritos na literatura, demostraram resultados promissores, como afinidade para o ER em útero de bezerro e alta inibição celular em carcinoma mamário de rato [2] (Figura 2).

*Figura 2: Exemplos representativos de potentes derivados de esteroide-nitrosoureia como candidatos a fármacos antineoplásicos;* ***(a)*** *estrona e* ***(b)*** *dihidrotestosterona (DHT).*




Embora os resultados positivos, não houve esforços recentes para sintetizar novos conjugados de esteroide-nitrosoureia [2], nem exemplos anteriores da reação CuAAC na síntese de derivados de esteroide-nitrosoureia como potenciais agentes antineoplásicos.

O presente estudo tem como objetivo propor a síntese de um novo derivado de estrogênio-nitrosoureia, candidato a fármaco antineoplásico.

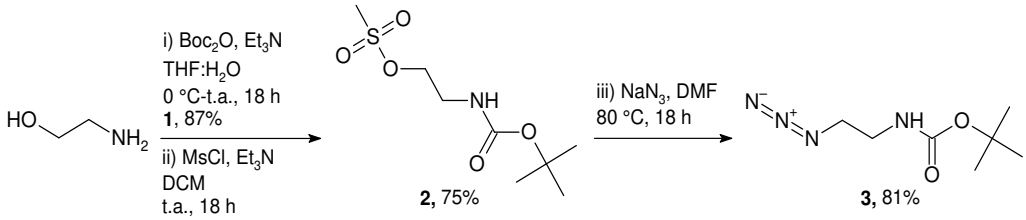
## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O novo derivado de estrogênio-nitrosoureia poderia ser preparado de forma análoga a Hennessy *et al*. [4] e Kitteringham *et al*. [3] para moléculas correspondentes em grupos funcionais, enquanto o reagente de nitrosoureia e sua inserção à molécula seriam obtidos como em Martinez *et al*. [5]

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em princípio, consistiria na proteção da amina, pela qual etanolamina reagiria com dicarbonato de di-*terc*-butila ($Boc_2O$) em presença de trietilamina ($Et_3N$) como base, e uma mistura equimolar de tetraidrofurano (THF) e água ($H_2O$) como solvente, entre 0 °C e temperatura ambiente (t.a.), por 18 h, produzindo *terc*-butil *N*-(2-hidroxietil)carbamato (**1**) em 87% de rendimento. Subsequentemente, o produto seria tratado com cloreto de mesila (MsCl), em presença de $Et_3N$, e diclorometano (DCM) como solvente, à t.a. por 18 h, fornecendo *terc*-butil *N*-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)carbamato (**2**) em 75% de rendimento. Por fim, **2** reagiria com azida sódica ($NaN_3$), em dimetilformamida (DMF) como solvente, a 80 °C por 18 h, obtendo *terc*-butil *N*-(2-azidoetil)carbamato (**3**) em 81% de rendimento (Esquema 2).

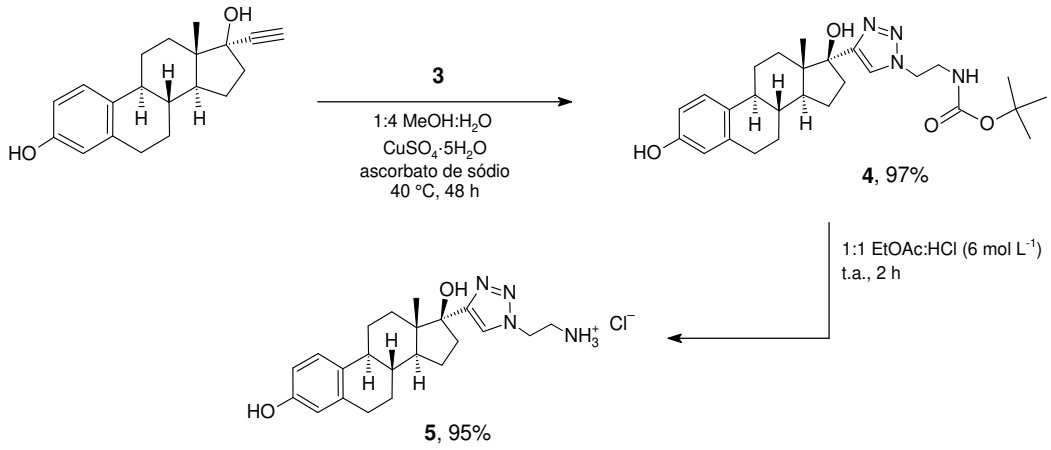
*Esquema 2*




A reação CuAAC envolveria etinilestradiol e **3**, resultando em 2-{4-[(1*S*,10*R*,11*S*,14*S*,15*S*)-5,14-di-hidroxi-15-metiltetraciclo[8.7.0.0$^{2,7}$.0$^{11,15}$]heptadeca-2(7),3,5-

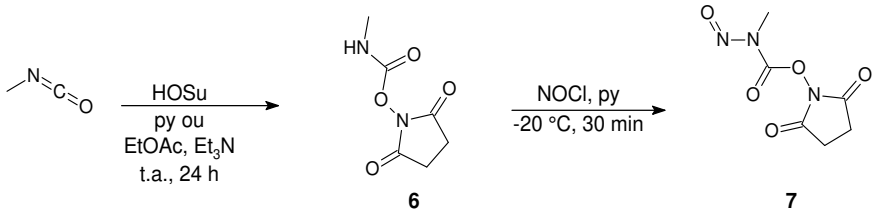
trien-14-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etil 2-metilpropano-2-carbamato (**4**) em 97% de rendimento, em um meio reacional aquecido a 40 °C por 48 h, e constituído de sulfato de cobre pentahidratado ($CuSO_4.5H_2O$), ascorbato de sódio como agente redutor do cobre e solução de metanol (MeOH) e $H_2O$ na proporção 1:4 como solvente. Posteriormente, a desproteção da amina em condições ácidas é alcançada com uma solução de acetato de etila (EtOAc) e ácido clorídrico concentrado (HCl) 6 mol $L^{-1}$ na proporção 1:1, à t.a. por 2h, obtendo cloridrato de 2-{4-[(1*S*,10*R*,11*S*,14*S*,15*S*)-5,14-di-hidroxi-15-metiltetraciclo[8.7.0.0$^{2,7}$.0$^{11,15}$]heptadeca-2(7),3,5-trien-14-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etan-1-amônio (**5**) em 95% de rendimento (Esquema 3).

*Esquema 3*



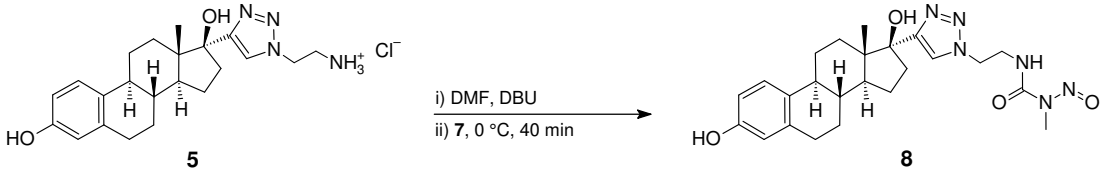

Em uma solução de piridina (py) a 0 °C (100 mL) ou EtOAc contendo $Et_3N$ (0,15 mol) e *N*-hidroxissuccinimida (HOSu — 0,1 mol, 11,5 g), adiciona-se, gota a gota, isocianato de metila (0,12 mol, 6,85 g) durante um período de 30 min sob agitação magnética. A agitação é mantida à t.a. por 24 h. A solução é concentrada a vácuo e o resíduo cristalino é recristalizado a partir de uma mistura de EtOAc e éter, gerando (2,5-dioxopirrolidin-1-il) *N*-metilcarbamato (**6**). Em seguida, em uma solução de py a -20 °C (3 mL), contendo **6** (3,44 g, 0,02 mol), adiciona-se cloreto de nitrosila (NOCl — 3 mL). Agita-se a mistura por mais 30 min a -20 °C. Verte-se a mistura em $H_2O$ com gelo (200 mL), e o precipitado resultante é filtrado, lavado com $H_2O$ e secado. O produto é recristalizado a partir de éter de petróleo leve, obtendo (2,5-dioxopirrolidin-1-il) *N*-metil-*N*-nitrosocarbamato (**7**) (Esquema 4).

*Esquema 4*



O derivado de estrogênio-nitrosoureia pode ser sintetizado em duas etapas (Esquema 5). Na primeira, ocorreria a neutralização de **5** com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) em DMF como solvente. Na segunda, a amina reagiria com **7** a 0 °C por 40 min, obtendo (1*S*,10*R*,11*S*,14*S*,15*S*)-15-metil-14-{1-[2-(3-metil-3-nitrosoureia)etil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il} tetraciclo[8.7.0.0$^{2,7}$.0$^{11,15}$]heptadeca-2(7),3,5-trieno-5,14-diol (**8**).

*Esquema 5*




# 4 CONCLUSÃO

O intermediário baseado em estrogênio, **5**, seria sintetizado pela reação CuAAC entre etinilestradiol e **3**. A reação de **5** com o derivado de *N*-hidroxissuccinimida, **7**, levaria ao correspondente derivado de estrogênio-nitrosoureia **8**.

# 5 REFERÊNCIAS


1. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. Int J Mol Sci. 2023 Apr 6;24(7):6834. doi: 10.3390/ijms24076834.
2. Bansal R, Suryan A. A comprehensive review on steroidal bioconjugates as promising leads in drug discovery. ACS Bio Med Chem Au. 2022 Mar 23;2(4):340-69. doi: 10.1021/acsbiomedchemau.1c00071.
3. Kitteringham E, Andriollo E, Gandin V, Montagner D, Griffith DM. Synthesis, characterisation and in vitro antitumour potential of novel Pt(II) estrogen linked complexes. Inorganica Chim Acta. 2019 Sep 1;495:118944. doi: 10.1016/j.ica.2019.05.043.
4. Hennessy J, McGorman B, Molphy Z, Farrell NP, Singleton D, Brown T, et al. A click chemistry approach to targeted DNA crosslinking with cis-platinum(II)-modified triplex-forming oligonucleotides. Angew Chem Int Ed Engl. 2022 Jan 17;61(3):e202110455. doi: 10.1002/anie.202110455.
5. Martinez J, Oiry J, Imbach JL, Winternitz F. Activated N-nitrosocarbamates for regioselective synthesis of N-nitrosoureas. J Med Chem. 1982 Feb 1;25(2):178-82. doi: 10.1021/jm00344a017.