

NUEVOS MATERIALES BIOORGÁNICOS DE ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Wilfredo Hernández Gorriti,

Lothar Beyer, Juan Paz-Castillo Berríos, Evgenia Spodine, Abraham Vaisberg

Wilfredo Hernández Gorriti

Doctor en Química por la Universidad de Chile
✉ rhernand@ulima.edu.pe

Lothar Beyer

Doctor en Química por la Universidad de Leipzig
✉ beyinorg@chemic.uni-leipzig.de

Juan Julio Paz-Castillo Berríos

Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Nacional de San Marcos
✉ jpascalillo@yahoo.es

Evgenia Spodine

Doctora en Química por la Universidad de Chile
✉ espodine@ciq.uchile.cl

Abraham Vaisberg

Ph.D. en Biología por la Universidad de Brandeis, Massachusetts
✉ Abraham.vaisberg@upch.pe

Los compuestos orgánicos derivados de las tiosemicarbazonas ($R^1R^2-C=N-NH-C(S)-NHR$) cumplen un rol importante en la química medicinal debido a sus aplicaciones farmacológicas. Basada en esta comprobación, la investigación describe la síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antitumoral *in vitro* de nuevos compuestos orgánicos derivados del 4-R-1-(3'/5'-X-fenil-3'/5'-carboxaldehído isoxazol) tiosemicarbazona (R=H, Ph; X=F, Cl, OCH₃, CH₃). La reacción de condensación entre la tiosemicarbazona o 4-feniltiosemicarbazona y los derivados 3,5-carbaldehído isoxazol se llevó a cabo en metanol. La caracterización química se llevó a cabo mediante espectrometría de masas y técnicas espectroscópicas de infrarrojo (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C). Los datos analíticos y espectroscópicos confirmaron las fórmulas estructurales propuestas para estos compuestos orgánicos. La presencia de los grupos funcionales del fragmento tiosemicarbazona [-C=N, -C(=S)NH] con grupos sustituyentes en la amina terminal y los grupos sustituyentes enlazados al anillo isoxazol fueron evidenciados mediante

infrarrojo y resonancia magnética nuclear, mientras que los fragmentos moleculares de cada compuesto orgánico preparado fueron confirmados por los espectros de masas.

El compuesto isoxa 13 con el grupo sustituyente *m*-metoxifenilo en el anillo isoxazol fue el más citotóxico (CI₅₀= 17.6, 24.1 y 25.6 μM) con respecto a los demás derivados isoxazol ensayados (CI₅₀= 39 - >445, 36 - >947 y 34 - >947 μM) frente a las líneas de células tumorales de humano K562, MCF-7 y HUTU80, respectivamente. Probablemente, la presencia de los grupos sustituyentes fenilo en la amina terminal del fragmento tiosemicarbazona y *m*-metoxifenilo en el anillo isoxazol, caracterizados por su planaridad e hidrofobicidad, juegan un papel importante en la inhibición de la actividad enzimática de la ribonucleótida reductasa (enzima encargada de la transcripción y replicación celular). Esta evidencia se confirma debido a que el derivado isoxazol tiosemicarbazona se enlaza al ion Fe(III) formando un complejo metálico.

Los compuestos isoxa 1 (con el grupo sustituyente *p*-clorofenilo en el anillo isoxazol) e isoxa 13 ensayados en la línea celular HT29 (adenocarcinoma de colon) presentaron mayor actividad citotóxica (CI₅₀= 19.2 y 36.9 μM) con respecto a otros derivados N-fenil-5-carboxamidil isoxazol (CI₅₀= 45.7- 155.6 μM), que fueron cultivados en la línea celular tumoral colon 38. Estas evidencias indican que la presencia del fragmento tiosemicarbazona, enlazado al grupo isoxazol con grupos sustituyentes *p*-cloro y *p*-metoxifenilo, juega un rol importante en la actividad antiproliferante de los compuestos isoxa 1 e isoxa 13.

El compuesto isoxa 13 fue ligeramente menos citotóxico (CI₅₀= 24.1 μM) que el cisplatino (CI₅₀= 19.2 μM) frente a la línea celular tumoral MCF-7, mientras que el compuesto isoxa 3 (con el grupo sustituyente *p*-metilfenilo en el anillo isoxazol) fue más activo (CI₅₀= 19.8 μM) que el cisplatino (CI₅₀= 26.7 μM) frente a la línea celular tumoral HT29. ❖

“La presencia de los grupos funcionales del fragmento tiosemicarbazona [-C=N, -C(=S)NH] con grupos sustituyentes en la amina terminal y los grupos sustituyentes enlazados al anillo isoxazol fueron evidenciados mediante infrarrojo y resonancia magnética nuclear”.