

## Síntese e Avaliação Antitumoral de Novos Derivados 4-Oxoquinolínicos N-Alquilados Contendo Grupamentos Carboxamida em C-3.

**Luana da S. M. Forezi<sup>1\*</sup>** (PG), **Nathalia M. C. Tolentino<sup>1</sup>** (PG), **Juliana G. Marinho<sup>2</sup>** (IC), **Plínio C. Satlher<sup>2</sup>** (PQ), **Lucio M. Cabral<sup>2</sup>** (PQ), **Luiz Cláudio R. P. da Silva<sup>2</sup>** (PQ), **Vitor F. Ferreira<sup>1</sup>** (PQ), **Anna C. Cunha<sup>1</sup>** (PQ), **Fernanda da C. S. Boechat<sup>1</sup>** (PQ), **Maria Cecília B. V. de Souza<sup>1</sup>** (PQ).

\*luanaforezi@hotmail.com

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-141, Niterói-RJ

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Carlos Chagas Filho 373, Centro de Ciências da Saúde, 21941-902, Rio de Janeiro-RJ.

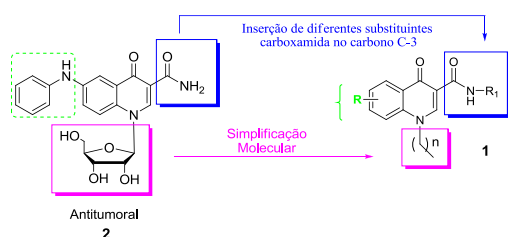
Palavras Chave: 4-Oxoquinolinas, Carboxamidas, Antitumoral.

### Introdução

As 4-oxoquinolinas vêm sendo um dos objetivos de estudos de nosso grupo de pesquisas, explorando sua versatilidade sintética e avaliando seu potencial como substâncias com atividades biológicas diversas.

Nesse contexto, foi realizada a síntese de uma nova série de derivados oxoquinolínicos **1**, planejadas por simplificação molecular do protótipo **2**,<sup>1</sup> um ribonucleosídeo oxoquinolínico que exibiu atividade antitumoral *in vitro*.

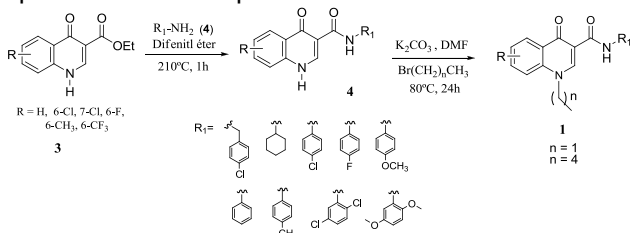
Nesse contexto, propusemos a síntese de uma nova série de carboxamidas **1**, planejadas por simplificação molecular do protótipo **2**,<sup>1</sup> que exibiu atividade antitumoral *in vitro*.



Decidiu-se investigar o perfil antitumoral dos novos derivados 4-oxoquinolínicos propostos quando são promovidos diferentes tipos de substituições nas posições C-6 e C-7 do núcleo para verificar se a combinação desse fator, com modificações apropriadas do tipo de grupamento alquílico ligado ao nitrogênio N-1 e com alterações nos grupamentos carboxamida da posição C-3, poderia interferir na expressão da atividade antitumoral.

### Resultados e Discussão

Os derivados 4-oxoquinolínicos do tipo **1** foram sintetizados empregando-se a metodologia apresentada no Esquema 1.



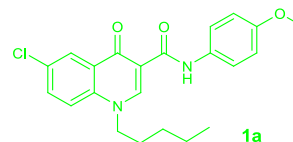
Esquema 1: Síntese das carboxamidas **1**.

Para a obtenção dos derivados contendo o grupamento carboxamida na posição 3 do anel oxoquinolínico, as 4-oxoquinolinas **3** foram

submetidas a reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupo éster, utilizando diferentes aminas como nucleófilos e difeniléter como solvente, a 210°C, sob agitação magnética durante 1 hora.<sup>2</sup> A N-alkilação das carboxamidas **4** foi realizada utilizando-se bromoetano ou bromopentano, carbonato de potássio como base e DMF como solvente, a 80°C, sob agitação por 24 horas. Todos os derivados foram obtidos como sólidos e em bons rendimentos.

As 4-oxoquinolinas **1** tiveram sua atividade biológica avaliada, *in vitro*, frente a duas linhagens de células tumorais: carcinoma pulmonar humano (H1299) e adenocarcinoma de cólon retal humano (HT-29). As amostras foram testadas na concentração de 10µm e com tempo de exposição de 24 horas.

Nas condições de triagem inicial empregadas são consideradas promissoras substâncias que apresentam viabilidade celular inferior a 75%. Desse modo a substância **1a** se destacou como a mais promissora frente a linhagem H1299, com 58% de inibição da viabilidade celular e com baixo desvio de análise. Esse resultado se assemelhou ao da doxorubicina, padrão utilizado (59%).



### Conclusões

Foram obtidas 60 carboxamidas N-alkiladas inéditas em rendimentos satisfatórios. Estas substâncias foram avaliadas frente a duas linhagens celulares: H1299 e HT-29. A substância **1a** apresentou significativo percentual de inibição de viabilidade celular indicando que se trata de um derivado com o qual se deva realizar estudos adicionais visando a determinação de IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub> e mecanismos de atuação.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, CNPq-PIBIC, FAPERJ e UFF.

<sup>1</sup>Wicke, L.; Engels, J. W.; Gambari, R.; Saab, A. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 757.

<sup>2</sup>Forezi, L. S. M.; Tolentino, N. M. C.; Souza, A. M. T.; Castro, H. C.; Montenegro, R. C.; Dantas, R. F.; Oliveira, M. E. I. M.; Silva, Jr., F. P.; Barreto, L. H.; Burbano, R. M. R.; Abraham-Vieira, B.; Oliveira, R.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.; e Boechat, F. C. S. E Souza, M. C. B. V. *Molecules* **2014**, 19, 6651.