

## Síntese e Atividade Anticâncer de Novos Compostos Quinoquinolônicos

Ivson Ielis Gama<sup>1\*</sup> (PG), Cláudia Pessoa<sup>2</sup> (PQ), Leticia Veras Costa-Lotuf<sup>2</sup> (PQ), Manoel Odorico de Moraes<sup>2</sup> (PQ), Evelyne Alves Santos<sup>2</sup> (PG), Raquel Carvalho Motenegro<sup>3</sup> (PQ), Maria Cecília B. V. de Souza<sup>1</sup> (PQ), Vitor Francisco Ferreira<sup>1</sup> (PQ). \*ivsonlelis@yahoo.com.br

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

<sup>2</sup>Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Rua Cel. Nunes de Melo, 1127, Fortaleza-CE. Inserir aqui o(s) endereço(s) (letra Arial 9, em itálico).

<sup>3</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Correa n.01, Belém – PA.

Palavras Chave: Quinolonas, naftoquinonas, acoplamentos.

### Introdução

As quinolonas possuem importantes atividades biológicas. Por muitos anos, têm sido utilizadas como agentes antimicrobianos e como antibióticos.<sup>1</sup>

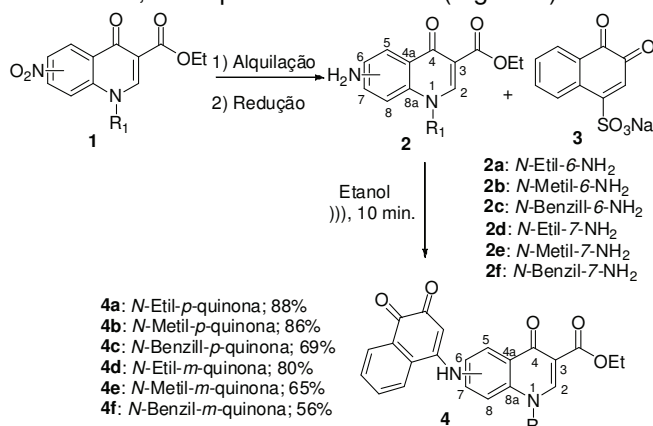
Existem, na terapêutica, inúmeros fármacos sintéticos que possuem, em sua estrutura, o núcleo quinolônico.<sup>2</sup>

Também diversos compostos possuindo em sua estrutura núcleos naftoquinônicos apresentam importantes atividades farmacológicas.<sup>3</sup> As naftoquinonas destacam-se pelas atividades anticâncer, antimalarial, antiinflamatória; bactericida e antifúngica.<sup>4</sup>

Vimos realizando pesquisas no intuito de obter uma nova classe de compostos em que os núcleos quinolônico e quinolônico apresentam-se ligados entre si, com o objetivo de se chegar a novos compostos que possuam atividades biológicas superiores aquelas dos que possuem as unidades quinolônica ou quinônica isoladamente.

### Resultados e Discussão

Neste trabalho estamos relatando a obtenção dos novos compostos quinoquinolônicos do tipo **4**. Foram preparadas as 5 ou 6-nitroquinolonas desejadas (**1**) e estas foram *N*-alquiladas. Em seguida, fez-se a redução do grupamento nitro, empregando-se cloreto de amônio/ferro, produzindo as aminoquinolonas **2** as quais foram reagidas com o sal sódico 1,2-naftoquinona-4-sulfônico (**3**), sob ultrassom, à temperatura ambiente (Figura 1).



**Figura 1.** Reação para obtenção dos derivados de acoplamento **4**.

34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Estudos de atividade anticâncer do composto **4a** revelaram elevada atividade citotóxica, com IC<sub>50</sub> variando entre 0,02µg/mL e 0,67µg/mL frente às células MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (SNC), respectivamente. Nos testes realizados com os demais compostos, estes não tiveram qualquer atividade, o que mostra a importância das alterações estruturais neste novo sistema, sobre a atividade antineoplásica das substâncias. Cabe ressaltar que o valor de IC<sub>50</sub> de **4a** para células de melanoma (0,02µg/mL) é inferior ao observado para a doxorubicina (0,48µg/mL), quimioterápico conhecido e usado na clínica, o que mostra o seu potencial citotóxico e como molécula líder para o desenvolvimento de novos fármacos.

Todos os novos compostos tiveram suas estruturas confirmadas por métodos físicos de análise.

### Conclusões

Os novos compostos quinoquinolônicos foram obtidos com bons rendimentos. A atividade anticâncer, in vitro, apresentada pelo derivado **4a**, frente as células MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (SNC) mostraram elevada atividade citotóxica, apresentando valor de IC50 para as células de melanoma (0,02µg/mL) inferior ao da doxorubicina (0,48µg/mL), quimioterápico em uso clínico. Este fato aliado aos resultados negativos encontrados para os demais derivados avaliados são indicativos de que se deva realizar estudos de relação estrutura x atividade visando o planejamento estrutural de novos compostos deste novo sistema, a serem sintetizados no prosseguimento de nossas pesquisas nesta linha.

### Agradecimentos

CNPq, CNPq-PIBIC, CAPES e FAPERJ.

<sup>1</sup> Mitscher, L. A.; *Chem. Rev.*; **2005**; 105; 559-592.

<sup>2</sup> Yepes, J. F.; Sullivan, J.; Pinto, A.; Tuberculosis: Medical Management Update. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology; **2004**; 98 (3); 267-273.

<sup>3</sup> Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Green, I. R.; *ARQUIVOC*; **2007**; 14.

<sup>4</sup> Santos, F.; Cunha, A.; De Souza, M.; Tome, A.; Neves, M.; Ferreira, V.; Cavaleiro, J.; *Tetrahedron Letters*; **2008**; 7268-7270.