

SÍNTESE DE DERIVADOS AZÓLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA

Karoline Chagas Lisboa Aboud (IC)^{1,2}, Claudia Regina Brandão Gomes (PQ)², Victor Facchinetti Luz (PQ)², Marcus Vinícius Nora de Souza (PQ)², Claudia do Ó Pessoa (PQ)³, Thatyana Rocha Alves Vasconcelos (PQ)¹.

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, ²Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, ³Universidade Federal do Ceará - Faculdade de Medicina

*claudia.gomes@far.fiocruz.br

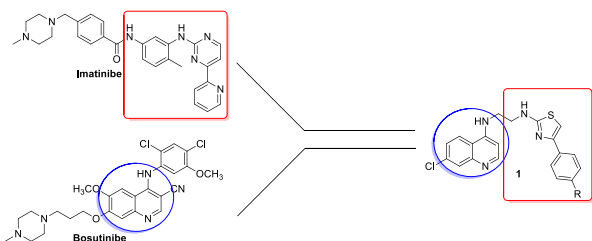
Palavras-Chave: aminoquinolinas, tiazóis, câncer, síntese orgânica.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. O projeto Globocan 2018 estimou um total de 9,6 milhões de mortes causadas por câncer em 2018. No Brasil, para 2019, estima-se a ocorrência de 600 mil novos casos dessa doença.¹

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa originada a partir da formação do cromossomo Philadelphia através da translocação recíproca dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, com fusão dos genes BCR/ABL, culminando em alterações que resultarão em expansão clonal de células tronco progenitoras hematopoiéticas². O tratamento da LMC mais utilizado é o realizado com o mesilato de imatinibe, no entanto, a terapia com esse fármaco não é mais eficaz para muitos pacientes³.

Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de novas substâncias, mais potentes, que sejam também eficazes contra células mutantes e resistentes. Nesse contexto, o presente trabalho visa desenvolver uma metodologia sintética viável e reprodutiva para a obtenção de derivados quinolínicos contendo o núcleo tiazol **1** com potencial atividade antineoplásica, planejados com base na estrutura dos fármacos imatinibe e bosutinibe, utilizados no tratamento da LMC.



Resultados e Discussão

O intermediário **3** foi obtido através da reação de substituição nucleofílica aromática entre a quinolina **2** e a etilenodiamina. O intermediário-chave **4** foi formado a partir da reação de **3** com isocianato de benzoíla, formado *in situ* através da reação entre o tiocianato de amônio e o cloreto de benzoíla, seguido de hidrólise básica. Os derivados tiazólicos **1** foram obtidos na última etapa, através da reação de Hantzsch (Figura 1). As substâncias sintetizadas foram caracterizadas por análises espectroscópicas e espectrométricas, estando em total acordo com as estruturas propostas.

XVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química -Regional Rio de Janeiro (XVIIERSBQ-Rio)

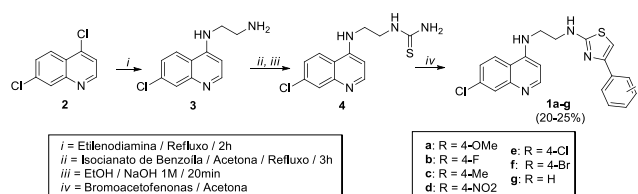


Figura 1. Rota sintética para obtenção dos produtos **1a-g**.

Posteriormente, os produtos **1a-g** foram avaliados *in vitro* quanto a sua citotoxicidade (Método MTT)⁴ frente à linhagem de células de LMC (K562), leucemia mielóide aguda (HL60) e células normais (L929). O fármaco doxorrubicina foi utilizado como padrão.

Tabela 1. Citotoxicidade das substâncias **1a-g** frente a diversas linhagens celulares (μM).

Substâncias	HL60 (IC50)	L929 (IC50)	K562 (IC50)	Índice de seletividade (L929/K562)
1a	8,56	5,45	1,08	5,02
1b	7,99	7,06	1,49	4,75
1c	3,93	5,06	1,11	4,57
1d	3,29	2,85	1,51	1,89
1e	9,81	6,01	1,66	3,62
1f	8,89	11,20	2,12	5,27
1g	5,48	6,46	1,17	5,50
DOX	0,02	1,72	0,51	3,51

Conclusões

As substâncias foram obtidas utilizando-se rotas sintéticas viáveis, reprodutivas e com rendimento global de 20-25%. Os produtos sintetizados foram enviados para avaliação de citotoxicidade *in vitro* frente às linhagens HL60 e K562 de células tumorais. Os novos derivados apresentaram alto potencial citotóxico e foram até 1,6 vezes mais seletivos para células K562 (LMC) quando comparados ao fármaco doxorrubicina.

Agradecimentos

PIBIC, CNPq, UFF, Farmanguinhos-FIOCRUZ.

¹Awelino, J.F., Aguera, R.G., Ferreira-Romanichen, F. M.. *Rev. UNINGÁ*, 2019, S.1,56 (3), 9-19.

²Silva, D. A. *et al.* Características da Leucemia Mielóide Crônica, com ênfase no diagnóstico e tratamento: Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, Campina Grande, 2016.

³Almeida, A., *et al. Rev. Port. Cardiol.*, 2019, 38, 1-9.

⁴Skehan, P., *et al. J. Natl. Cancer Insti.* 1990, 82,13, 1107-1112.