

## Synthesis of Thiazacridine Derivatives as Anticancer Agents against Breast and Hematopoietic Neoplastic cells

Marina R. GALDINO-PITTA<sup>#,1</sup>, Michelly C. PEREIRA<sup>#,2</sup>, Michael W.L. QUIRINO<sup>#,2</sup>,  
Moacyr J.B.M. RÊGO<sup>2</sup>, Maria do Carmo A. LIMA<sup>1</sup>, Maira G.R. PITTA<sup>2</sup> & Ivan R. PITTA<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos (LPSF), Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG), Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50670-901 Recife, Pernambuco, Brazil*

<sup>2</sup> *Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG), Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50670-901, Recife, Pernambuco, Brazil*

**SUMMARY.** Acridine derivatives represent a very interesting class of molecules due to their broad spectrum of activity. Novel and already synthesized thiazacridine derivatives were synthesized and evaluated for their anticancer activity *in vitro*. The compound 5a showed high cytotoxicity ( $IC_{50} = 7.64 \pm 3.50 \mu M$ ) on Burkitt's lymphoma cells whereas 5d exhibited antiproliferative activity against acute T cell leukemia with  $IC_{50}$  value of  $30.14 \pm 0.65 \mu M$ . Thiazacridine 5h showed inhibitory activity against T47D cells, with  $IC_{50}$  value of  $50.00 \pm 5.00 \mu M$ . In cell death assays, 5d and 5h derivatives showed a significant increase in the percentage of apoptosis while 5a led an increase in the percentage of G0/G1 phase cells. Therefore, these results suggest that apoptosis induction was cytotoxicity mechanism of 5d and 5h while the most cytotoxic compound 5a with two acridine nucleous showed cell cycle arrest mechanism. In conclusion, thiazacridine compounds might be potential candidates for anticancer drugs development.

**RESUMEN.** Los derivados de acridina representan una clase muy interesante de moléculas debido a su amplio espectro de actividad. Tiazacridinas ya sintetizadas y nuevos derivados fueron sintetizados y evaluados *in vitro* por su actividad contra el cáncer. El compuesto 5a mostró una elevada citotoxicidad ( $IC_{50} = 7,64 \pm 3,50 \mu M$ ) en células de linfoma de Burkitt, mientras que 5d exhibió actividad antiproliferativa contra leucemia aguda de células T con un valor de  $IC_{50}$  de  $30,14 \pm 0,65 \mu M$ . La tiazacridina 5h mostró actividad inhibitoria contra las células T47D, con un valor de  $IC_{50}$  de  $50,00 \pm 5,00 \mu M$ . En los ensayos de muerte celular, los derivados 5d y 5h mostraron un aumento significativo en el porcentaje de apoptosis, mientras 5a produjo un aumento en el porcentaje de células en fase G0/G1. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la inducción de apoptosis fue debida a un mecanismo de citotoxicidad de 5d y 5h, mientras que el compuesto 5a más citotóxico, con dos núcleos de acridina, mostró un mecanismo de detención del ciclo celular. En conclusión, los compuestos de tiazacridina podrían ser candidatos potenciales para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer.

**KEY WORDS:** antitumor agents, apoptosis, cell cycle, cytotoxicity, synthesis, thiazacridine.

# Authors who contributed equally to the work.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* irpitta@gmail.com