

Síntese de 4-quinolinonas com potencial atividade antileishmania

Juciane Böll Luiz¹ (PG), Otávio H. Thiemann² (PQ), Glaucius Oliva² (PQ), Arlene G. Corrêa^{1*} (PQ)

¹Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luiz km 235, CP 676, 13.565-905, ²Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13560-970, São Carlos, SP. e-mail: agcorrea@power.ufscar.br

Palavras Chave: *Leishmania*, 4-quinolinonas, testes biológicos.

Introdução

A leishmaniose é uma doença causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*. De acordo com um relato recente da Organização Mundial de Saúde, 88 países estão afetados, compreendendo 12 milhões de pessoas infectadas, com aproximadamente 250 milhões de pessoas em risco de contrair a doença. Dos 1,5-2 milhões de novos casos de leishmaniose que se estima ocorrer anualmente, somente 600 000 são oficialmente declarados.¹

A forma de tratamento pode ser por meio de medicamentos a base de antimônio pentavalente que apresentam diversos efeitos colaterais.^{1,2}

Os alcalóides são os compostos naturais mais importantes contra a *Leishmania*, sendo um deles as 4-quinolinonas que possuem várias atividades biológicas e farmacológicas, tais como anticâncerígenas, antiinflamatórias, antioxidantes, bactericidas e antiparasitárias.³⁻⁷

O objetivo deste trabalho é a síntese e avaliação de uma coleção de 4-quinolinonas frente a enzima APRT (adenina fosforibosil transferase) de *Leishmania tarentolae*.⁸

Resultados e Discussão

As 4-quinolinonas foram obtidas através de metodologia descrita na literatura⁹ com rendimentos de moderados a bons (Figura 1).

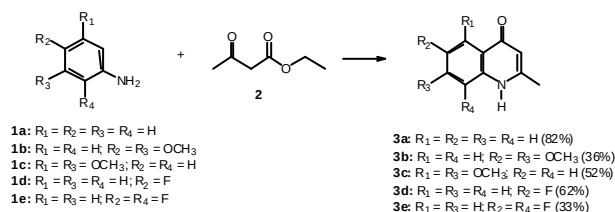


Figura 1. Obtenção das 4-quinolinonas.

As reações foram realizadas em duas etapas. A obtenção da enamina na primeira etapa só é possível devido à catálise ácida na presença de CaSO₄ anidro. Após evaporação do solvente (etanol) o produto obtido é ciclizado na presença de éter fenílico a ~250 °C.

Na Figura 3 podem ser observados os resultados obtidos com os compostos testados biologicamente até o momento.

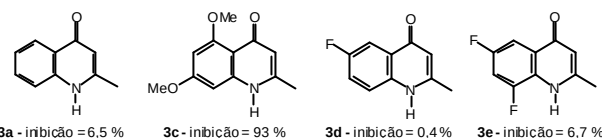


Figura 3 – Teste de inibição da enzima APRT na concentração de 100 µM.

O melhor resultado obtido foi com o composto **3c**, o que nos leva a crer que a presença das metoxilas é importante na inibição enzimática da APRT. O teste será realizado também com seu isômero **3b**, o que poderá fornecer informações sobre a influência da posição do grupo metoxila.

Apesar dos compostos fluorados possuírem em geral muita atividade biológica, nos testes enzimáticos com a enzima APRT os resultados não foram bons, o que indica que a interação entre o átomo de flúor e o carbono não favorece a inibição.

Conclusões

As 4-quinolinonas foram obtidas com sucesso e os testes biológicos nos mostram que a presença do grupo metoxila é fundamental para a inibição da enzima APRT. Novas quinolinonas estão sendo preparadas com o objetivo de se contribuir para a relação estrutura-atividade biológica desta classe de compostos.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

- Akendengue, B.; Ngou-Milama, E.; Laurens, A.; Hocquemiller, R. *Parasite*, **1999**, 6, 3.
- Carvalho, P. B. e Ferreira, E. I. *Fitoterapia*, **2001**, 72, 599.
- Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 735.
- Grigg, R.; Liu, A.; Shaw, D. Suganthan, S.; Woodall, D. E.; Yoganathan, G. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7125.
- Cecchetti, V.; Tabarrini, O.; Sabatini, S.; Miao, H.; Filipponi, E.; Fravolini, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 2465.
- Xia, Y.; Yang, Z.; Xia, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2891.
- Anquetin, G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 2773.
- Thiemann, O. H., Alfonso, J. D., Simpson, L., *Mol. Biochem. Parasit.*, **1998**, 95, 141.

⁹ Kayirere, M.; Mahamoud, A.; Chevalier, J.; Soyfer, J.; Crémieux, A. ; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, 33 , 55.