

Síntese de Derivados Quinolínicos com Potencial Atividade Antileishmania.

Julio Cesar Borges (PG)¹, Cesar Dantas de Oliveira (PQ)¹, Luiz Carlos da Silva Pinheiro (PG)¹, Maurício S. Santos (PG)¹, Vinícius Lúcio de Carvalho (IC)¹, Marilene M. do Canto Cavalheiro (PQ)², Leonor L. Leon (PQ)² e Alice Maria Rolim Bernardino (PQ)¹.

⁽¹⁾ Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro de São João Batista, s/nº - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ.

⁽²⁾ Depto. de Imunologia –IOC/ FIOCRUZ –RJ.

gqolice@vm.uff.br

Palavras Chave: Quinolinas, Leishmaniose

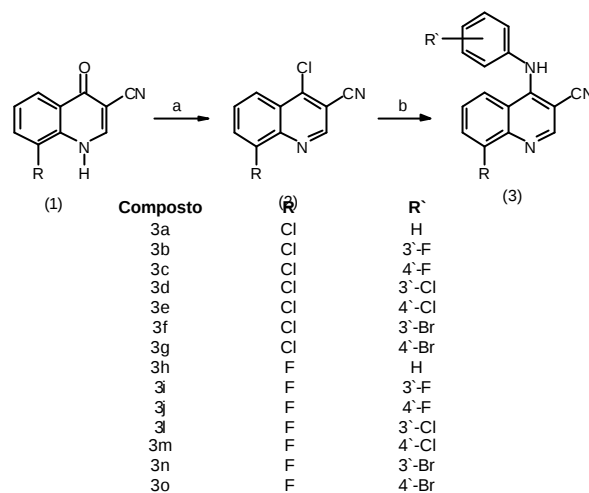
Introdução

Doenças provocadas por protozoários, como as leishmanioses, constituem um grave problema de saúde pública em diversas áreas do mundo. Aproximadamente 12 milhões de pessoas estão infectadas e a cada ano são relatados 57000 óbitos por protozoários do gênero *Leishmania sp*¹. Seu tratamento ainda é deficiente devido aos medicamentos disponíveis apresentarem alta toxicidade, pouca eficácia e um grande número de efeitos colaterais¹. Portanto, é de grande interesse a obtenção de novos fármacos para o tratamento dessas doenças. A cloroquina e a amodiaquina (4-aminoquinolinas) são fármacos, atualmente, empregados na terapia das leishmanioses². Assim, visando a obtenção de novas quinolinas substituídas, relatamos a preparação de 7 novos derivados 8-Cloro-4-(fenilamino)quinolina-3-carbonitrila (3a-g) e 7 novos derivados 4-(Fenilamino)-8-fluoroquinolina-3-carbonitrila (3h-o) para testar seu potencial como agente antileishmania.

Resultados e Discussão

Os novos compostos **3a-o** foram sintetizados reagindo-se as anilinas correspondentes com os derivados 4-cloroquinolina-3-carbonitrilas (2a e 2b), por substituição nucleofílica aromática, com rendimentos na faixa de 91 – 64%. Estas reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF). Os compostos **3a-o** foram purificados por recristalização e seus pontos de fusão determinados. Suas estruturas foram determinadas por técnicas espectrométricas.

Os novos intermediários 2a e 2b foram obtidos por reação de cloração de 8-cloro-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila (1a) e 8-fluoro-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carbonitrila (1b) com oxícloreto de fósforo sob refluxo³, com rendimentos em torno de 70%.



a. POCl₃/refluxo/ (70%); b. Ar-NH₂/dietilenoglicol (91 – 64%).

Figura 1. Rota sintética para preparação dos compostos quinolínicos.

Nos ensaios preliminares de atividade biológica, as novas quinolinas sintetizadas mostraram potencial atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Estes resultados promissores são bons indicadores para prosseguimento dos estudos *in vivo*, usando um modelo experimental adequado.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizadas 16 compostos quinolínicos inéditos, com bons rendimentos (91 – 64%). Ensaios preliminares mostraram promissora atividade antileishmania.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, PROPP/UFF, PG-ORGÂNICA/UFF.

¹ www.who.int/tdr/diseases/leishfiles/leish-poster.pdf (Janeiro de 2007).

² Gemma, S. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 5384.

³ Bernardino, A. M. R.; Pinheiro, L. C. S.; Borges, J. C.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 15, 5765.