

Síntese de Derivados Quinolínicos com Atividade em Leishmania.

Rafael Carvalhaes Machado^{1*} (IC), Fernanda Gambogi Braga² (PG), Elaine Soares Coimbra² (PQ), Adilson David da Silva¹ (PQ)

*e-mail: carvalhaes.rafael@gmail.com

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Martelos, Juiz de Fora-MG, 36036-900, Brasil

² Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- M.G, 36036-900, Brasil

Palavras Chave: anti-parasitários, leishmaniose, sitamaquine, síntese, substituição nucleofílica.

Introdução

A Leishmaniose é uma doença infecciosa causada por diversos parasitas do gênero *Leishmania* ssp. Casos dessa doença são encontrados nos 4 continentes, sendo considerada endêmica em 88 países, dos quais 77 são considerados países em desenvolvimento. Cerca de 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção¹.

Embora existam mais de 25 compostos que possuem efeitos anti-leishmaniose, apenas poucos podem ser utilizados no processo de busca pela cura. O tratamento da doença é muito doloroso para o paciente sendo que a maioria é parenteral². Estudos recentes mostram que a sitamaquine³, um derivado de quinolina, é a primeira droga de uso via oral usada no tratamento de leishmaniose. Este resultado levou-nos a propor a síntese de derivados de quinolina na tentativa de testar a atividade em leishmania.

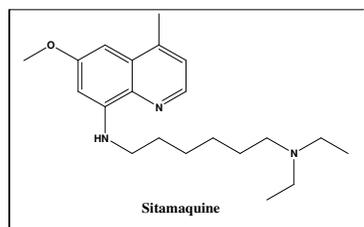


Figura 1. Estrutura química da sitamaquine.

Resultados e Discussão

Para a síntese dos análogos foi utilizado como material de partida a **4,7-dicloroquinolina 1**. A partir deste, o acoplamento das aminas foi feito por substituição nucleofílica em meio alcoólico, sob refluxo, durante 2 dias. Utilizou-se as aminas: **ciclohexilamina**, **benzilamina** e **1,2-fenilenodiamina** numa proporção de 1.6, 1.4 e 1.4 equivalentes, respectivamente.

Os compostos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente diclorometano e metanol.

Os rendimentos das reações variaram em torno de 50% a 60%.

Todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C, espectroscopia de massas e IV.

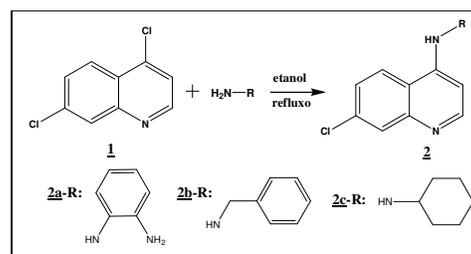


Figura 2. Rota sintética para a síntese dos derivados da quinolina.

Conclusões

A respeito da atividade antileishmania, os efeitos dos derivados de quinolina sobre a viabilidade das formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi* foram testados. Entre os compostos analisados, o derivado 2b mostrou um IC₅₀ de 103.0 μM para *L. amazonensis* e 11.6 μM para *L. chagasi*. O 2c apresentou um IC₅₀ de 48.0 μM para *L. amazonensis* e 14.0 μM *L. chagasi* também nas formas promastigotas.

Agradecimentos

Agradeço ao Departamento de Química e à UFJF pelo apoio.

¹ WHO/TDR. The leishmaniasis and *Leishmania*/HIV co-infection. 2000 WHO Factsheet No. 116. Geneva.

² Singh, S.; Sivakumar, R. *J. Infect Chemother* 2004, 10, 307.

³ Romero, A. M. D.; Loiseau, P. M.; Chazalet, M. S. P.; *Biochimica et Biophysica Acta* 2007, 1768, 246–252.

⁴ Burgess, S. J.; Selzer, A.; Kelly, J. Xu; Smilkstein, M. J.; Riscoe, M. K.; Peyton, D. H. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 5623.