

Síntese de Derivados 4-Amino-quinolínicos Acoplados a Esteróides com Atividade Antiparasitária

Arturene M. L. Carmo¹ (PG), Pedro H. F. Stroppa^{1*} (IC), Luciana M. R. Antinarelli² (IC), Elaine S. Coimbra² (PQ), Adilson D. da Silva¹ (PQ).

NUPEQ: Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas, ¹Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036 - 330, Juiz de Fora, MG, Brasil.

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

*e-mail: pedrohenrique@ice.ufjf.br

Palavras Chave: Aminoquinolinas, triazóis, esteroides, leishmaniose

Introdução

A descoberta de novas drogas tem colaborado com o avanço da medicina, contra uma grande variedade de doenças. No entanto, muitas doenças de origem parasitária, como, malária e leishmaniose, são ignoradas pelos centros de pesquisas¹. Essas doenças negligenciadas, são responsáveis pela morte de milhões de pessoas no mundo, principalmente em países subdesenvolvidos². Baseado nisso e nos inúmeros casos de resistência dos parasitas aos fármacos usados, bem como dos vários efeitos colaterais acarretados por estes, torna-se necessário o desenvolvimento de fármacos mais eficazes para o tratamento dessas doenças³. Derivados quinolínicos, além de seu longo e bem sucedido histórico como antimaláricos⁵, também possuem ação antileishmanial, antibacteriana, antifúngica, antitumoral, entre outros⁴. Sabe-se ainda que derivados esteroidais atuam como carreadores e transportadores de fármacos contribuindo para a diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica de medicamentos⁶. Desse modo, propôs-se nesse trabalho a obtenção de derivados 4-aminoquinolínicos acoplados a esteróides utilizando-se a reação de cicloadição do tipo 1,3-dipolar.

Resultados e Discussão

A síntese dos compostos desejados envolve uma rota convergente promovendo a conjugação entre a 4-aminoquinolina funcionalizada com o grupo alcino **2** e o derivado de ácido cólico com grupo azido terminal **3**. (Figura 1).

A obtenção do derivado N-(3-aminopropil)-6-cloronaftalen-1-amina **1** foi possível a partir da reação de 4,7-dicloroquinolina com 1,3-propanodiamina. Posteriormente, a diamina **1** foi submetida à reação de substituição nucleofílica com brometo de propargila para a obtenção da 4-aminoquinolina funcionalizada com o grupo alcino terminal **2**. Por fim promoveu-se a conjugação 1,3-dipolar entre o derivados 4-aminoquinolínico **2** e o derivado de ácido cólico com azido terminal **3** em

presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio em quantidades catalíticas para a obtenção do composto **4**.

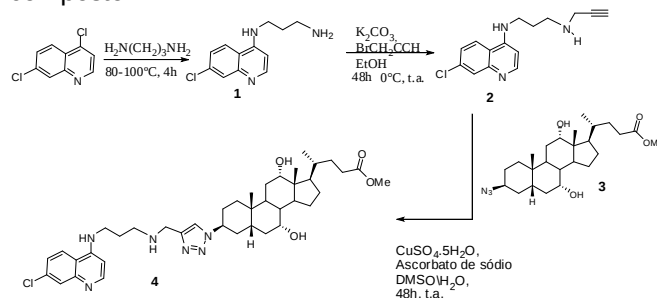


Figura 1. Esquema de síntese dos compostos **1**, **2**, **3** e **4**

Todos os compostos sintetizados foram purificados por coluna cromatográfica e obtiveram-se rendimentos entre 60 a 80%. Os produtos foram caracterizados por HMRS, ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e por espectrometria no infravermelho (IV).

Conclusões

A síntese regioseletiva aminoquinolina/ esteróide conjugados foi realizada com bons rendimentos.

Os conjugados aminoquinolína/esteróide demonstraram uma atividade significativa contra formas promastigotas e amastigotas de *L. major*.

Agradecimentos

UFJF, CAPES, CNPq, Fapemig

1- Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, K.; Katti, S. B.; J. Méd. Chem., **2007**, 50, 394-398.

2- Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J.; Croft, S. L.; Brun, R.; Nwaka, S.; Nature Reviews **2004**, 3, 509-520.

3- Chiyanzu, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; Bio. Med. Chem., **2005**, 13, 3249-3261.

4- Carmo, A. M. L.; Silva, F. M. C.; Machado, P. A.; Fontes, A. P. S.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D.; Biomedicine & Pharmacotherapy **65**, **2011**, 204-209.

5- De Souza, N. B.; Carmo, A. M. L.; Lagatta, D. C.; Alves, M. J. M.; Fontes, A. P. S.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D.; Abramo, C.; Biomedicine & Pharmacotherapy **65**, **2011**, 313-316

6- Fantin, G.; Ferrarini, S.; Médici, A.; Pedrini, P.; Poli, S.;
Tetrahedron, **1998**, 54, 1937-1942.