

Atividade leishmanicida de derivados quinolínicos contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

Etyene J. G. Silva¹ (PG), Julia S. Szemerédi² (IC), Luiz F. D. Passero² (PQ) e Cristiano Raminelli¹ (PQ)*

*raminelli@unifesp.br

¹Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil

²Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Palavras Chave: derivados quinolínicos, leishmaniose, *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

Abstract

Leishmanicidal activity of quinoline derivatives against promastigote form of *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

Quinoline compounds have been prepared and evaluated against *L. (L.) amazonensis* presenting EC₅₀ of 0.15-33.35 µg/mL.

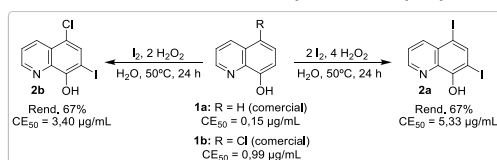
Introdução

Dentre os compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados, destacamos neste trabalho as quinolinas, que ocorrem em inúmeros produtos naturais e substâncias bioativas.^{1,2} Alguns compostos quinolínicos tem mostrado atividades leishmanicidas equivalentes àquelas obtidas com o fármaco Glucantime.³ Tendo em vista a necessidade por substâncias economicamente viáveis e menos tóxicas para o tratamento das leishmanioses, decidimos preparar uma série de compostos quinolínicos, que estão sendo avaliados contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Resultados e Discussão

Inicialmente, submetemos a 8-hidroxiquinolina (**1a**) e a 5-cloro-8-hidroxiquinolina (**1b**) a reações com iodo molecular e peróxido de hidrogênio 30% (m/v), em água destilada como solvente, a temperatura de 50°C por 24 horas,⁴ resultando nas formações de 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina (**2a**) e de 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina (**2b**), em rendimentos idênticos de 67% (**Esquema 1**).

Esquema 1. Iodações da 8-hidroxiquinolina (**1a**) e da 5-cloro-8-hidroxiquinolina (**1b**).

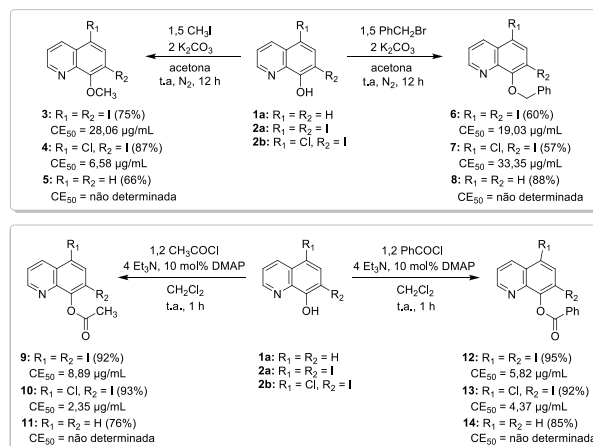


Os compostos **2a** e **2b** foram submetidos a reações de metilação,⁵ benzilação,⁵ acetilação⁶ e benzoilação,⁶ resultando nos compostos **3-14** em rendimentos de 57-95% (**Esquema 2**).

Posteriormente, os compostos **1-4**, **6**, **7**, **9**, **10**, **12** e **13** foram avaliados contra formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis*. A 8-hidroxiquinolina (**1a**)

apresentou atividade leishmanicida significativa com CE₅₀ de 0,15 µg/mL, valor intermediário àqueles obtidos para os fármacos anfotericina B e miltefosina. Em conformidade, submetemos a 8-hidroxiquinolina (**1a**) a reações de metilação,⁵ benzilação,⁵ acetilação⁶ e benzoilação,⁶ resultando nos derivados **5**, **8**, **11** e **14**, que serão futuramente avaliados contra *L. (L.) amazonensis* (**Esquema 2**).

Esquema 2. Preparações dos compostos **3-14**, rendimentos isolados e concentrações efetivas 50%.



Conclusões

8-Hidroxiquinolina (**1a**) e 5-cloro-8-hidroxiquinolina (**1b**) foram submetidas a reações de iodação, alquilação e acilação, que apresentaram rendimentos de 57-95%. A 8-hidroxiquinolina (**1a**) apresentou atividade leishmanicida significativa (CE₅₀ = 0,15 µg/mL). As atividades leishmanicidas dos compostos **5**, **8**, **11** e **14** serão determinadas em breve.

Agradecimentos

À FAPESP pelo suporte financeiro. À CAPES pela bolsa de mestrado concedida para E.J.G.S.

¹Kouznetsov, V. V.; Méndez, V. Y. L.; Gómez, C. M. M. *Cur. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.

²Kouznetsov, V. V.; Gómez, C. M. M.; Derita, M. G.; Svetaz, L.; del Olmo, E.; Zaccchino, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6506.

³Fournet, A.; Lavault, M.; Bruneton, J. *Acta Farm. Bonaerense* **1987**, *6*, 163.

⁴Gallo, R. D. C.; Ferreira, I. M.; Casagrande, G. A.; Pizzuti, L.; Silva, D. O.; Raminelli, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5372.

⁵Trécourt, F.; Mallet, M.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Synthesis* **1995**, 1159.

⁶Abouelhasan, Y.; Garrison, A. T.; Burch, G. M.; Wong, W.; Norwood IV, V. M.; Huigens III, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5076.