



DERIVADOS DE QUINOLINA E SEU PAPEL COMO ALVO FARMACOLÓGICO: UMA REVISÃO

Jamire Muriel da Silva¹; Sonaly Lima Albino²; Ricardo Olímpio de Moura³

(1) Mestrando em Química pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: jamiremuriel@hotmail.com

(2) Graduanda em Farmácia Generalista pela Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: sonaly.albino@hotmail.com

(3) Docente do departamento de Farmácia, Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas – Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: ricardo.olimpiodemoura@gmail.com

Resumo: Os compostos heterocíclicos tem mostrados importância na construção de novos fármacos, dentre eles destacam-se a quinolina e seus derivados. A quinolina e seus derivados tem apresentado um vasto campo de atuação e variadas atividades biológicas, e tem sido constantemente relatadas com atividades significativas no tratamento do câncer. Excelentes resultados através de diferentes mecanismos de ação, tais como inibidores de crescimento por ciclo celular, detenção, apoptose e interrupção da migração celular. Vários derivados de quinolina já foram descritos na literatura apresentando diferentes atividades farmacológicas, entre elas destacam-se as atividades antimaláricas, antimicrobianas, antitumorais, antifúngicos, analgésicos, anti-inflamatórios. Diversos desses derivados de quinolina, isolados a partir de fontes naturais ou oriundo de preparos sintéticos, são de fundamental importância para a química medicinal. Os derivados de quinolina que intercalam DNA tem atraído interesse crescente no campo principalmente de drogas anticâncer. Neste sentido, esse artigo apresenta uma revisão sistemática por levantamento bibliográfico abrangendo de forma geral o papel como alvo farmacológico dos derivados da quinolina. Adotou-se a medida de pesquisa sobre artigos, dissertações e teses com temas relacionados além de bases de dados eletrônicas como Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico.

Palavras-chave: Derivados de Quinolina. Antitumoral. Alvo farmacológico.

1 INTRODUÇÃO

A quinolina é também conhecida como benzopiridina, benzo[b] piridina, 1-Benzazina e simplesmente benzazina. Apresenta-se como um líquido oleoso, amarelo, higroscópico, ligeiramente solúvel em água e um pouco mais solúvel em álcool e outros solventes Orgânicos (JAINS, et al, 2016). Por apresentarem atividades biológicas diversificadas e também ter uma estrutura relativamente simples tem atraído o olhar da comunidade científica, especialmente os pesquisadores envolvidos na química dos produtos naturais (JAINS, et al, 2016) e químicos orgânicos interessados na obtenção de novas drogas promissoras.

O núcleo de quinolina tem agido naturalmente em muitos alcaloides com atividade antitumoral oscilante (SRIVASTAVA et al, 2005). Os mais vastos uso de derivados de



quinolinas estão se espalhando nos vários ramos da química medicinal, representando grandes agentes antiproliferativos que destacam-se por exibirem citotoxicidade por intercalação de DNA, causando interferência no processo de replicação (RYCKEBUSCH, et al, 2008).

A aplicação dos derivados da quinolina na forma de fármaco já são conhecidos os proeminentes antimaláricos (Quinina, Quinidina, Cloroquina, Mefloquina, Amodiaquinina, Primaquinina, etc), antiviral (Saquinavir), antibacteriano (Ciprofloxacina, Sparfoxacina, Gatifloxacina, etc), antifúngico-antiprozoal (Clioquinol), antihelmíntico (Oxamniquina), anestésico local (Dibucaina), anticâncer (Camptoecin, Irinotecano, Topotecano, etc), antipsicóticos (Aripiprazole, Brexpiprazole, etc) e cardiotônico (vesnarinone) (AFZAL, et al, 2015).

Alguns desses derivados atuam por topoisomerase, interagindo com o DNA para formar complexos, causando assim danos permanentes nas células e induzindo apoptose celular. Esses fármacos são capazes de se inserirem entre as bases da hélice do DNA e assim inibirem a transcrição, o que bloqueia o processo de replicação celular (MOURA, 2009). Quatro novos compostos como ação farmacológica já conhecida que são eles Ctonomicina D, doxorubicina e mitoxantrona e esprepronigrina tem como base a quinolina. Eles também apresentam atividade no tratamento de tumores, além de também atuarem por topoisomerase. Além desses quatro citados, uma infinidade de novas séries de medicamentos em desenvolvimento, visam a via da topoisomerase (SCHMIDT, et al. 2008).

É evidente o grande uso da quinolina para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade anticâncer. Afzal et al. (2015) relata cerca de 280 referências apontando para o grande potencial dos derivados quinolina como modelo para o desenvolvimento de agentes anticancerígenos tendo diversos mecanismos de ação como topoisomerase, inibidores de proteínas, quinase, inibidores de telomerase, entre outros.

Dessa forma, tendo em vista apresentar novos derivados quinolinicos e seus respectivos alvos farmacológicos, esse artigo visa uma revisão sistemática através do levantamento bibliográfico geral sobre os derivados de quinolina e seu alvo para novos fármacos.



2 METODOLOGIA

Esse artigo trata-se de uma revisão sistemática, sendo esse considerado um estudo secundário que possui os estudos primários como fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014).

Para realização da seguinte revisão literária, adotou-se a medida de pesquisa sobre artigos, dissertações e teses com temas relacionados. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram o Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico.

As pesquisas foram realizadas entre o período de 16 de março à 03 de abril de 2017, utilizando para busca as seguintes palavras chave: “*quinolina*”, “*derivados de quinolina*”, “*Topoisomeras*”, “*Anticancer activity*”.

Foram avaliados e selecionados aqueles que se encaixaram melhor na linha de pesquisa e dada preferência as publicações com os idiomas inglês e português, publicados durante o período de janeiro de 2000 até a atualidade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Vários derivados de quinolina foram sintetizados, testados e relatados em diferentes trabalhos de pesquisa demonstrando uma grande e diferente área de atuação na ação farmacológica e medicinal. Esses derivados já se mostraram eficazes no tratamento da malária, no campo bacteriano, como antitumoral, antifúngicos, anti-inflamatórios e em outros campos relacionado a tratamentos médicos.

Afzal et. al. (2015) apresenta as estruturas dos principais derivados da quinolina com atividades anticancerígenas já disponíveis como fármacos. Eles estão representados de forma sucinta na figura 1. Esses compostos apresentam atividades anticâncer.

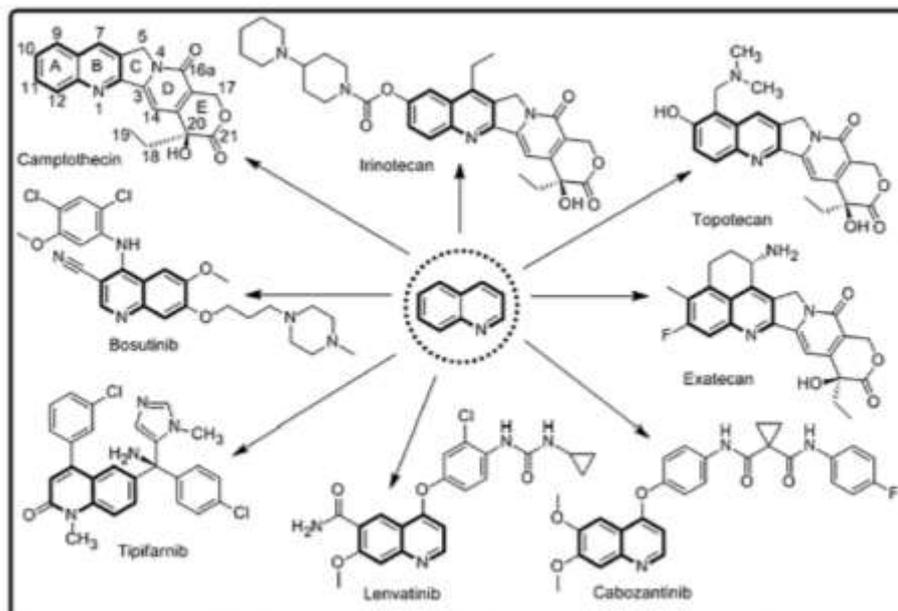


Figura 1 – Derivados de quinolina com ação anticâncer (AFZAL, et. at. 2015)

Alguns desses derivados de quinolina atuam com intercaladores de DNA se inserindo entre as bases da hélice do DNA e assim inibindo a replicação celular (MOURA, 2009, RYCKEBUSCH et al., 2008, SHMIDT et al. 2008).

Uma estratégia usada pela química medicinal para obtenção dos derivados de quinolina é o processo de hibridação molecular que consiste na combinação de duas moléculas biologicamente ativas numa única entidade com capacidade de duplicar a ação. Assim os potenciais desses novos híbridos aumentam, podendo ainda ser mais rentável e reduzir os efeitos indesejados (VANDEKERCKHOVE, et. al. 2015, MOURA, 2009).

3.1 Derivados de quinolina com ação antimalárico

Os híbridos antimaláricos á base de quinolina dividem-se em quatro classes principais que são elas: os que contem artemisinina ou seus derivados; outra onde há o acoplamento da quinolina com um peróxido sintético; as que estão ligadas a quimiossensibilizadores e os híbridos de quinolina como novos compostos ativos (VANDEKERCKHOVE, et. al. 2015).

Walsh (2007) descreveu um dos primeiros e mais simples derivados de quinolina. Um híbrido quinolina-artemisinina antipalúdico. No procedimento a di-hidroartemisinina (DHA) foi acoplada ao derivado de ácido carboxílico de quinina, obtendo o composto da figura 2. Este composto apresentou atividade superior contra a cloroquina-sensível (CQS) e também mostrou-se resistente a cloroquina (CQR).

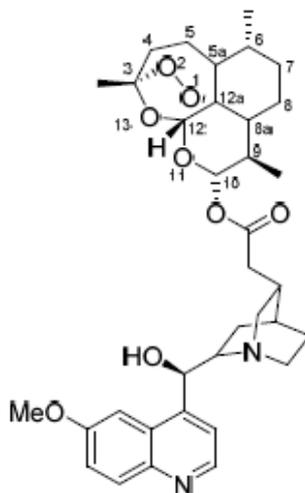


Figura 2 – Hidroartemisinina (WALSH, 2007)

Ainda sintetizando artemisinina, Capela et al (2011) converteu ácido artelinico em hidroxamato que foi posteriormente reduzido a aldeído (composto 8). Um outro composto, (composto 9) foi obtido por oxidação da porção alila (figura 3). Ambos os compostos foram avaliados in vitro contra uma estirpe W2 apresentando IC₅₀ de 13 e 9 nM respectivamente. Nos testes in vivo o composto 9 apesar de apresentar IC₅₀ inferior ao composto 8 apresentou melhor ação antimalárico.

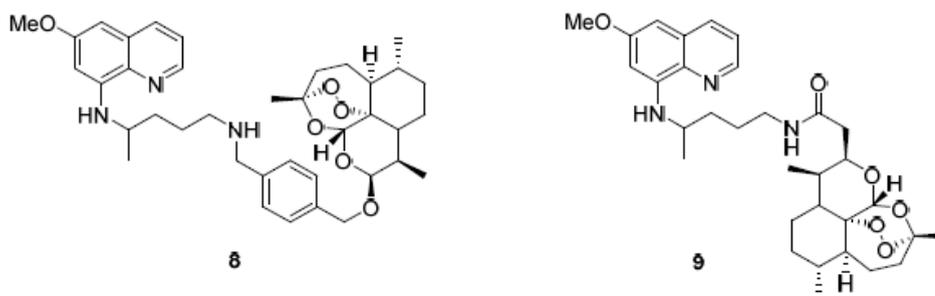


Figura 3 – Derivados de artemisinina (CAPELA et. al, 2011)

O'Neil et al (2004) também relatou a conversão de DHA em C-10 benzoato de etila, e a subsequente ozonólise da ligação dupla obtendo um álcool correspondente até por oxidação atingir o aldeído. Em seguida, a uma aminação com alquilaminoquinolinas obtendo os novos compostos da figura 4.

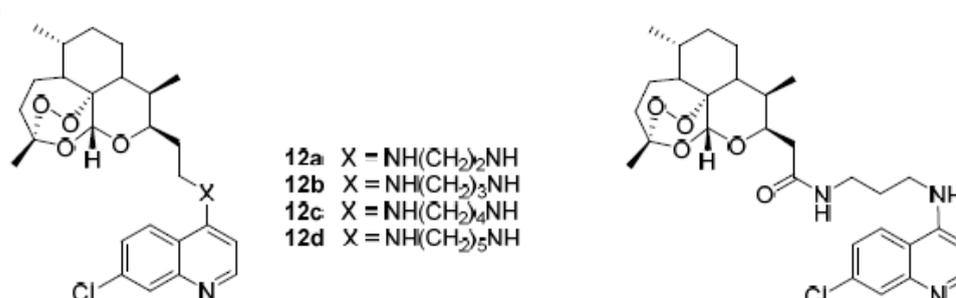


Figura 4 – D-alilo C-10 (O'NEIL et al, 2004)

Todos os novos derivados apresentaram atividades significativas contra cepa cloroquina sensíveis - CQS (3D7) e IC 50 entre 5-22 nM e uma excelente atividade contra cepas cloroquina resistentes - CQR (K1) com IC50 8-16nM. Muitos outros trabalhos aparecem na literatura relatando compostos derivados da quinolina com atividade antimalárica, porém aqui apresentamos apenas alguns.

3.1.1 Derivados de quinolina com ação antimalárica e bacteriana

Um agente antibacteriano que também apresenta uma leve potencia in vitro antimalárica é o triclosan (RAJ et al. 2013., SUROLIA et al. 2001) . Mishra et al (2014). selecionou este composto para obtenção de novos derivados híbridos da quinolina. A síntese inicia pelo acoplamento de 2 ou 4-fluornitrobenzeno com 2,5 diclorofenol tendo assim diariléteres como produto. O grupo nitro é reduzido com ferro e ácido acético formando anilinas que tratadas com isotiocianatos de arila produz tioureias. Figura 5.

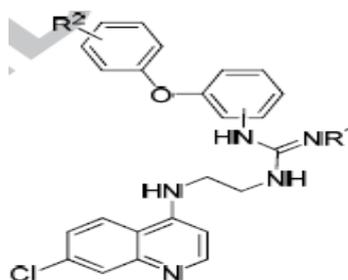


Figura 5 – Derivados tioureia (MISHRA et. al., 2014)

Os derivados híbridos apresentaram em geral uma potência significativa quando os compostos tinha a ligação triclosan-éter com o grupo guanidino, e uma substituição 3-cloro (R2) na fenila.

Os antibióticos quinolonas são bastante conhecidos par tratamento de bactérias e apresentam atividade contra cloroquina sensíveis - CQS e cloroquina resistentes - CQR P falciparum. Panda et. al.(2012) para obter novos derivados híbridos de quinolina efetuou ligação de conjugados de quinino-aminoácido a antibióticos de quinolona. (Figura 6).

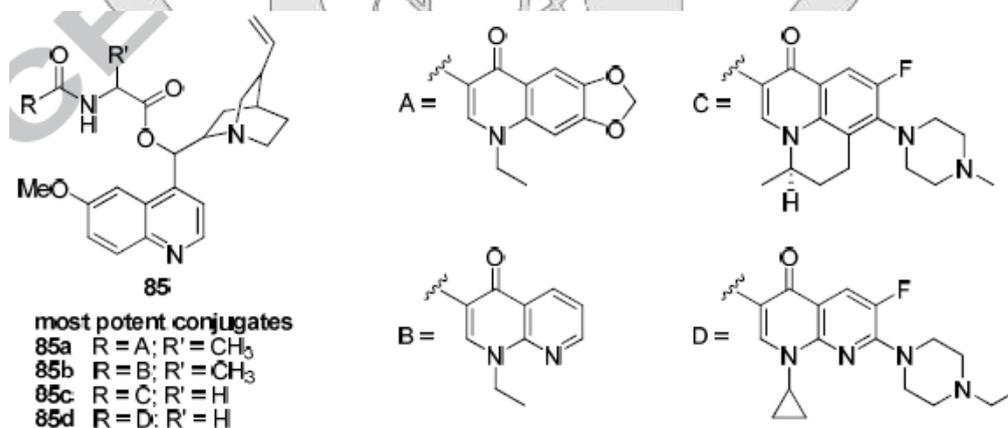


Figura 6 – derivados quinolin0-aminoácioid (PANDA, et al., 2012)

Como os aminoácidos podem ser empregados como veículos para fármacos já que são capazes de ser construídos em tecido mamífero, ouve uma preferencia pela utilização de conjugados quinina-aminoácidos. Os novos compostos foram avaliados quando a eficácia antiplasmodial in vitro contra CQS(3D7) P. Falciparum e todos os compostos apresentaram atividade significativa como valores de IC-50 variando de 12 a 207nM e alguns apresentando resultados ainda melhores com IC-50 de 12 e 16nM.

3.1.1 Derivados de quinolina com antiparasitário

Analisando a forma de ação farmacológica da primaquina (PQ) Rodrigues et al. (2012) sintetizou um conjunto de derivados híbridos bifuncional, onde um dele recebe maior destaque devido apresentar excelente atividade (Figura 7).

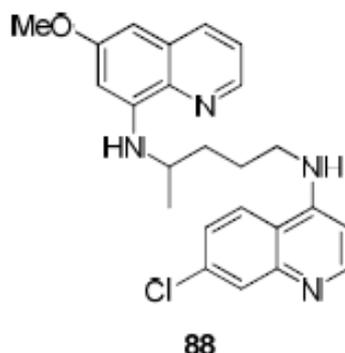


Figura 7 – Derivado primaquina (RODRIGUES et al. 2012)

Esses compostos foram combinado num composto duplo a temperatura de 120°C. O composto 88 foi avaliado sua ação antiplasmodial contra *Falciparum*: 3D7 (CQS), Dd2 (CQR) e K1 (CQR). O híbrido mostrou-se menos eficiente do que CQ contra 3D7 (640 nM enquanto o CQ é 30nM). No entanto o composto 88 exibiram um efeito moderado contra cerpas CdR apresentando um IC₅₀=580nM, mas significativa inibição a K1 resistente com IC= 80nM. Este derivado híbrido mostrou efeitos *in vivo* também, sendo considerado um valioso composto antiplasmodial.

Outros compostos bastante conhecidos por sua ação antiparasitária são as N-acil hidrazonas por apresentarem propriedades anti-amóbeas e propriedades antipalúdicas. (MELNYK et al. 2006). Conhecendo essas propriedades seu grupo desenvolveu uma série de compostos ligando 4-aminoquinolina com N-acil-hidrazona. Figura 8.

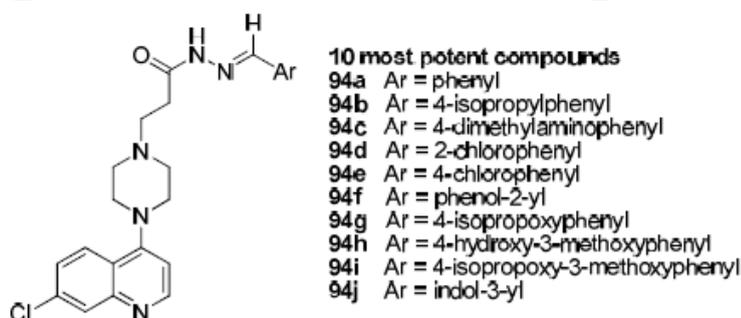
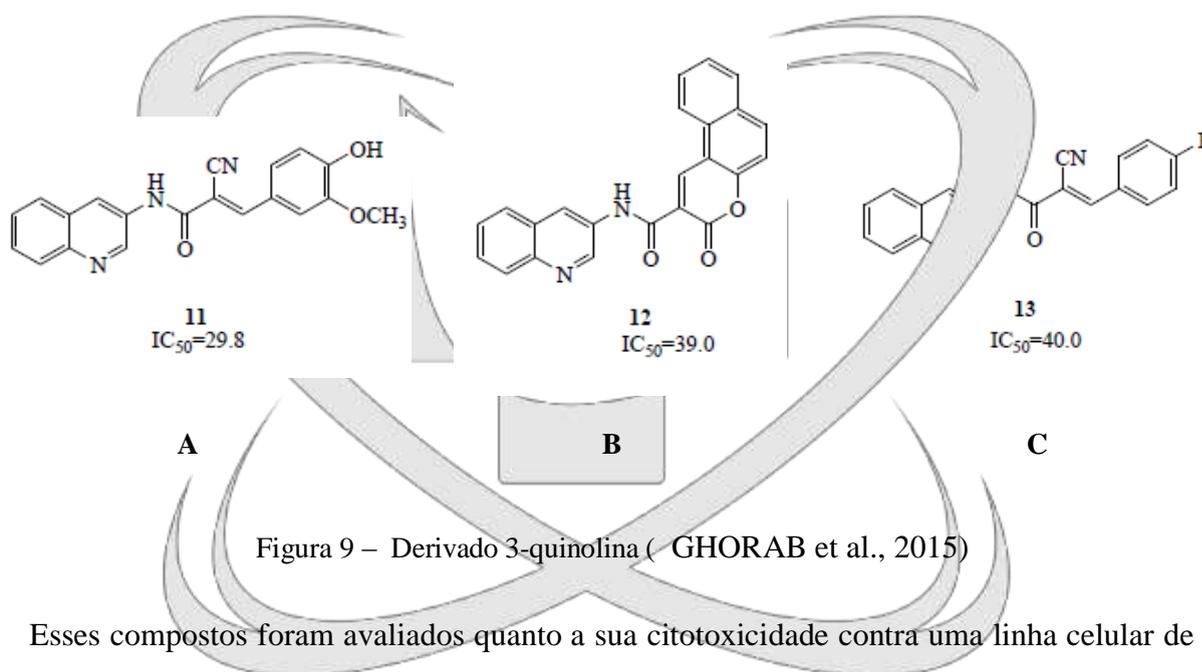


Figura 8 – Derivado N-acilhidrazonas-quinolina (MELNYK et al. 2006)

Todos os compostos foram analisados para atividade antimaláricos contra as mesmas cerpas já relatadas: CQR, W2 de *P. falciparum* apresentando IC- entre 0,2 e 4,5 μM .

3.2 Derivados de quinolina com ação anticâncer.

Uma serie de investigações para o desenvolvimento de novas abordagens com anéis heterocíclicos com atividade anticancerígenas, especialmente as que apresentam os derivados de 3-quinolina tem sido relatados na literatura nos últimos anos. GHORAB et. Al (2015) desenvolveu uma série de derivados de 3-quinolina, partindo da síntese de 3-aminoquinolina com cianoacetato de etila e posteriormente reagido com aldeído obtendo os compostos da figura 9.



Esses compostos foram avaliados quanto a sua citotoxicidade contra uma linha celular de câncer de mama (MCF7), onde os compostos 2-ciano-3- (4-hidroxi-3-metoxifenil)-N-(quinolina-3-il) acrilamida, 3-Oxo-N- (quinolin-3-il) -3H-benzol [f] cromeno-2-carboxamida 2-Ciano- 3- (4-fluorofenil-N- (quinolin-3-il) acrilamida e 2-ciano-5- (4- (dimetilamino) fenil) -N-(Quinolin-3-il) penta-2,4-dienamida demonstraram actividade mais elevada para os compostos **A**, **B** e **C** com valores de IC₅₀ de 29,8, 39,0,40,0, respectivamente. Estes compostos apresentaram uma actividade citotóxica considerável quando comparado com o fármaco de referência.

Reyes et. al. (2010) partindo de uma aminopirimidina sintetizaram uma série onde acoplavam a aminopirimidina substituída com 4-quinolina e 2-metilimidazo [1,2-a] pirimidina.



Os compostos sintetizados tiveram sua ação avaliada quanto a sua citotoxicidade contra U251 (glioma), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colón), MCF7 (mama) e SK-LU-1 (pulmão). Figura 10.

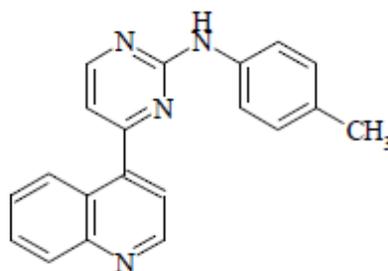


Figura 10- Derivados 4-quinolina (REYES et. al. 2010)

Esse composto acima apresentou considerável citotoxicidade e seletividade contra CDK1. Essa seletividade constitui uma vantagem na produção de fármacos inibidores seletivos de CDK.

Seguindo a mesma linha, Bispo et al. (2015) em seus trabalhos relataram uma serie de derivados de 7-cloro-quinoliníidrazona como agentes com potencial anticâncer. Os compostos sintetizados foram conduzidos a testes contra celular de câncer utilizando o ensaio de MTT. Os resultados apresentados demonstraram boa atividade citotóxica contra células cancerosas SF-295 (sistema nervoso central), contra HTC-8 (colón) e HL-60 (leucemia) como valores de IC com intervalos de 0,314 a 4,65 $\mu\text{g} / \text{cm}^3$. Os resultados também demonstraram que um dos derivados (figura 11) quando substituídos 7-cloro no anel quinolina a atividade citotóxica diminui.

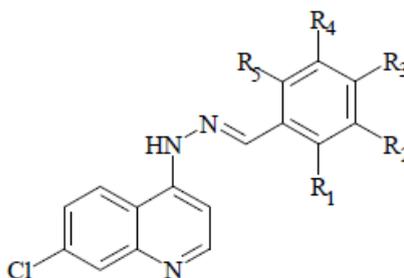


Figura 11- Derivados de 7-cloro-quinoliníidrazona (BISPO et al. 2015)



Como os derivados de quinolina são os mais diversos, Sidoryk et al. (2015) partindo de compostos indol relataram novos compostos inolo[2,3] quinolina contendo substituintes guanidina. (Figura 13). Alguns derivados (dicloridrato de n-guanil-n-(5,11-dimentil-5 indlo [2,3-b] quinolina-9-il)-amina e n-guanil-N-[6-(2-dimetilaminoetil)-11metil-6 -hindol [2,3,b] quinolina-9-il] amina) apresentaram maior citotoxicidade in vitro e possuía seletividade entre células normais de células cancerígenas. Os mecanismo de ação desses compostos demonstraram que esses compostos eram muitos indutores de apoptose.

4 CONCLUSÃO

Esse artigo apresentou alguns derivados de quinolina com ação farmacológica antimalárico, antibacteriana e anticancerígena, explanando seu papel fisiológico de grande importância nas diversas enfermidades e possíveis novos compostos candidatos a fármacos pelas boas atividades apresentada com ações específicas para uma doença ou mesmo para várias doenças. O número de derivados quinolínicos apresentou-se enorme, sendo assim, é possível que com a continuidade do estudo da quinolina surgirá novos compostos que possuam boa atividade, seletividade e citotoxicidade e proporcione tratamentos mais eficaz e com menos efeitos indesejados.

5 REFERÊNCIAS

AFZAL Obaid, Kumar Suresh, Haider Md Rafj, Ali Md Rahmat, Kumar Rajiv, Jaggi Manu, Bawa Sandhya. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Uttar Pradesh p. 1 a 40.

BISPO, M.L.F., Alcantara, C.C., Moraes, M.O., Pessoa, C.Ó., Rodrigues, F.A.R., Kaiser, C.R., Wardell, S.M.S.V., Wardell, J.L., Souza, M.V.N., 2015. *Montash. Chem.* 146, 2041.

CAPELA, R.; Cabal, G. G.; Rosenthal, P. J.; Gut, J.; Mota, M. M.; Moreira, R.; Lopes, F.; Prudencio, M. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2011, 55, 4698.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I. O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 395-411, 2014.

Ghorab, M.M., Alsaid, M.S., 2015. Anti-breast cancer activity of some novel quinoline derivatives. **Acta. Pharm.** 65, 271.



MELNYK, P.; Leroux, V.; Sergheraert, C.; Grellier, P. Bioorg. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. **Med. Chem. Lett.** 2006, 16, 31.

MISHRA, A.; Batchu, H.; Srivastava, K.; Singh, P.; Shukla, P.K.; Batra, S. Bioorg. Synthesis and evaluation of new diaryl ether and quinoline hybrids as potential antiplasmodial and antimicrobial agents. **Med. Chem. Lett.** 2014, 24, 1719

MOURA, R. O. **Síntese e avaliação *in vitro* de novos derivados isoquinolínicos, quinazolínicos, pirimidínicos e piridínicos acridínicos.** 2009. 238 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2009.

O'NEILL, P. M.; Posner, G. H. J. **Med. Chem.** 2004, 47, 2945.

PANDA, S. S.; Bajaj, K.; Meyers, M. J.; Sverdrup, F. M.; Katritzky, A. R. Org. **Biomol. Chem.** 2012, 10, 8985.

RAJ, R.; Singh, P.; Singh, P.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, V. Eur. J. **Med. Chem.** 2013, 62.

REYES, M.A.V., Zentella, A., Urbina, M.A.M., Guzman, A., Vargas, O., Apan, M.T.R., Gallegos J.L.V., Diaz, E. Synthesis and Enzyme Inhibitory Activities of Highly Functionalized Pyridylmethyl-C- β -D-Glycosides **Eur. J. Med. Chem.** 2010. 45, 379.

RODRIGUES, T.; Prudencio, M.; Moreira, R.; Mota, M. M.; Lopes, F. J. Targeting the liver stage of malaria parasites: a yet unmet goal. **Med. Chem.** 2012, 55, 995.

RYCKEBUSCH, A., Garcin, D., Lansiaux, A., Goossens, J.F., Baldeyrou, B., Houssin, R. Bailly, C., Hénichart, J.P., 2008. **J. Med. Chem.** 51, 3617.

S. JAIN, V. Chandra, P. Kumar Jain, K. Pathak, D. Pathak, A. Vaidya. Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer Agents. **Arabian Journal of Chemistry**. Etawah(UP) v. 74, p. 03-95, 2015.

SRIVASTAVA, S.K., Khan, M. Khanuja, **S.P.K.**, 2005. US 6,893,668 B2.

SCHMIDT, F., Knobbe, C.B., Frank, B., Wolburg, H., Weller, M., 2008. Onco. Repo. 19, 1061. **Serda, M., Musiol, R., Polanski J.**, 2010.

SUROLIA, N.; Surolia, A. **Nature Med.** 2001, 7, 167.

VANDEKERCKHOVE, S., D'hooghe, M., Quinoline-based antimalarial hybrid compounds, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**.

WALSH, J. J.; Bell, A. Hybrid drugs for malaria. **Curr. Pharm. Des.** 2009, 15, 2970.