

Síntese de Novos Compostos Trifluormetilquinolínicos como Possíveis Agentes Antimaláricos

Renata M. R. J. da Silva ^{1,2} (PG), Alcione S. Carvalho ² (PQ)*, Anna C. C. Aguiar ³ (PQ), Antoniana U. Krettli ³ (PQ), Núbia Boechat ² (PQ)

¹ Instituto de Ciências Biomédicas, Programa de Pós-Graduação Farmacologia e Química Medicinal, Universidade Federal do Rio de Janeiro, ² Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese de Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, ³ Centro de Pesquisas René Rachou, Laboratório de Malária, Fundação Oswaldo Cruz

¹ Centro de Ciências da Saúde, Bloco J - Sala J1-001 - Ilha do Fundão, Rio de Janeiro - RJ – CEP:21941-902 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde, Cidade Universitária, Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ, CEP 21941-902, ²Rua Sizenando Nabuco, 100 Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ, CEP 21041-250, ³ Av. Augusto de Lima, 1715 Barro Preto - Belo Horizonte – MG, CEP 30190-002

alcione@far.fiocruz.br

Palavras-chave: derivados trifluormetilquinolinas, mefloquina, antimaláricos,

Introdução

A malária representa um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo mundo, estimando-se que surjam a cada ano 100 milhões de casos novos¹. A inexistência, até o momento, de um tratamento eficaz contra as espécies de plasmódio, mais prevalentes em nosso país *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*, levam à necessidade da busca de novas substâncias ativas para essa parasitemia endêmica².

Este trabalho tem como objetivo a síntese e a avaliação biológica de novos compostos trifluormetilquinolínicos(1-7), análogos estruturais da mefloquina (8) (Figura 1).

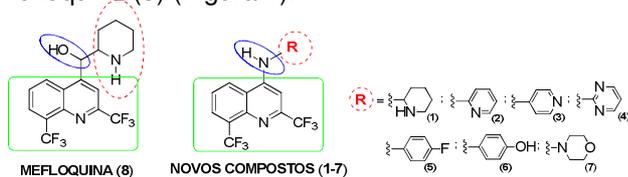
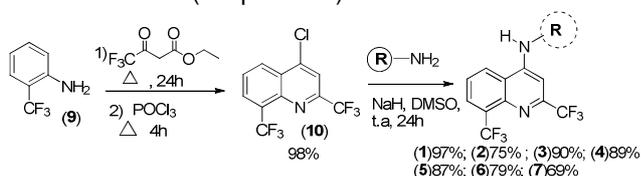


Figura 1. Planejamento de novos derivados 1-7.

Resultados e Discussão

A rota sintética foi iniciada com a reação de condensação e ciclização do 4,4,4-trifluormetilacetoacetato de etila com 9, seguida de cloração para fornecer o intermediário 10, em bom rendimento. A terceira e última etapa para preparação dos novos derivados 1-7 foi feita pela reação de substituição nucleofílica aromática de 10 com as respectivas aminas apropriadas obtidas comercialmente (Esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética dos novos derivados 1-7.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

A avaliação da atividade antiplasmodial dos novos análogos da mefloquina foi feita contra *P. falciparum*, clone W2 (cloroquina resistente e mefloquina sensível), e a citotoxicidade contra linhagem celular de hepatoma humano (HepG2) (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação biológica

Amostras	IC ₅₀ mg/mol	MDL ₅₀ mg/mol	IS MDL ₅₀ / IC ₅₀
Mefloquina (8)	19,14	5,7	< 10
1	11,08	46	12
2	EA	EA	EA
3	8,40	>200	>66
4	8,37	>200	>66
5	EA	EA	EA
6	EA	EA	EA
7	EA	EA	EA

EA= Em Avaliação

Conclusões

Todos os novos derivados 1-7 foram sintetizados em bons rendimentos e caracterizados.

Todos os 4 compostos testados contra o plasmódio até o momento, foram mais ativos, menos tóxicos e com superior índice terapêutico do que o seu protótipo 8. Atualmente estes compostos estão em fase de ensaio *in vivo*.

A rota de síntese dos novos derivados 1-7 é bem mais simples do que o seu protótipo, sendo de grande relevância já que se trata de uma doença negligenciada.

Novos derivados trifluormetilquinolínicos estão sendo preparados em nosso laboratório.

Agradecimentos

Ao CNPQ pela bolsa de mestrado

¹ <http://www.dndi.org.br>

² World Health Organization (WHO). *Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010*.