

## Novos Híbridos do Artesunato como Possíveis Agentes Antimaláricos

Nathália Cristina S. Barbosa<sup>1,2</sup> (IC)\*, Alcione S. Carvalho<sup>2</sup> (PQ), Jorge S. Mendonça<sup>2</sup> (PQ), Anna C. C. Aguiar<sup>3</sup> (PQ), Antoniana U. Krettli<sup>3</sup> (PQ), Núbia Boechat<sup>2</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, <sup>2</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese de Fármacos, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, <sup>3</sup> Centro de Pesquisas René Rachou, Laboratório de Malária, Fundação Oswaldo Cruz

<sup>1</sup> Centro de Ciências da Saúde, Bloco k - Sala 050 - 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,* <sup>2</sup> *Rua Sizenando Nabuco, 100 Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ, CEP 21041-250,* <sup>3</sup> *Av. Augusto de Lima, 1715 Barro Preto - Belo Horizonte – MG, CEP 30190-002*

nathaliabarbosa@far.fiocruz.br

Palavras-chave: híbridos, artesunato, antimaláricos

### Introdução

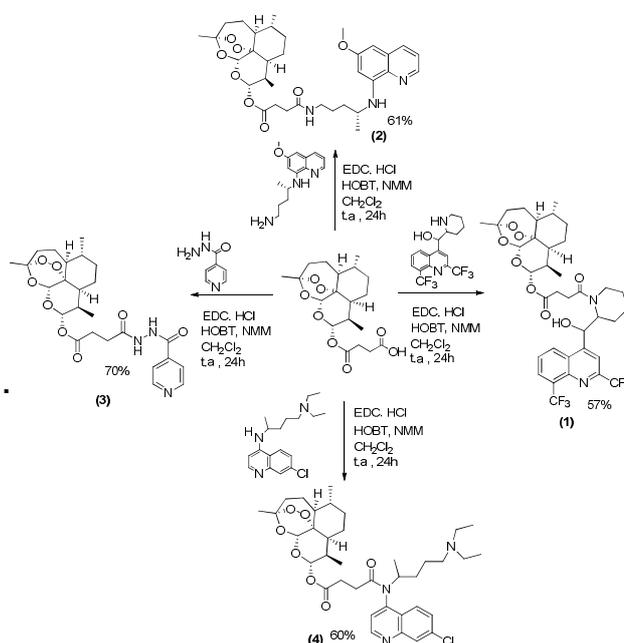
A malária é uma parasitose endêmica e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, atualmente, é a doença tropical e parasitária que mais causa problemas sociais e econômicos no mundo, sendo só superada em número de mortes pela AIDS<sup>1</sup>. O alto custo dos medicamentos para o tratamento da malária, a falta de tecnologia para a fabricação de antimaláricos no Brasil e a resistência dos parasitas aos fármacos são um dos problemas correlacionados à quimioterapia da malária<sup>1</sup>.

O conceito de moléculas híbridas tem sido empregado como uma nova abordagem na concepção de novos quimioterápicos, incluindo antimaláricos<sup>2</sup>. Moléculas híbridas são definidas como entidades químicas combinadas a partir de dois princípios ativos ligados com uma unidade de ligação lábil. A grande vantagem dessa estratégia é já ter estudos prontos dos fármacos utilizados, como por exemplo, farmacocinética, metabolismo, toxicidade, solubilidade e etc.

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa a síntese e avaliação biológica, este trabalho tem como objetivo a síntese e a avaliação biológica de novos híbridos do artesunato com a mefloquina (**1**); com a primaquina (**2**); com a isoniazida (**3**) e com a cloroquina (**4**).

### Resultados e Discussão

Para a síntese dos novos híbridos foram feitas as reações de condensação do artesunato com as respectivas aminas utilizando cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl), 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) e N-metil morfolina (NMM) em diclorometano anidro, resultando nos produtos desejados, com rendimentos moderados (Esquema 1). Todos foram purificados em coluna cromatográfica em hexano/acetato 30% (Esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética dos novos híbridos 1-4

A avaliação da atividade antimalárica *in vitro* dos novos híbridos foi realizada com a cepa W2 do *P. falciparum*, resistente a cloroquina. Os compostos **1** e **2** foram mais ativos e eficazes do que a cloroquina, com IC<sub>50</sub> = 2,42, 11,7 e 99,6 µg/mL respectivamente. Os ensaios de **3** e **4** estão em andamento.

### Conclusões

Todos os novos derivados **1-4** foram sintetizados em rendimentos satisfatórios e caracterizados.

Contra o plasmódio, o híbrido **1** foi 41 vezes mais ativo do que a cloroquina e o **2** foi 8 vezes mais ativo do que a cloroquina. Atualmente estes compostos estão em fase de ensaio *in vivo*.

### Agradecimentos

Ao CNPq/CIEE, FAPERJ

<sup>1</sup> <http://www.dndi.org.br>

<sup>2</sup> Starcevic\_K *et al.* *Eur J Med Chem* **2012**, 49, 365-378.