

Síntese e atividade antimalárica de novos compostos híbridos

Carlos C. S. Junior^{1,2} (PG), Maria de Lourdes G. Ferreira¹ (PQ), Nicoli B. Souza³ (PG), Antoniana U. Krettli^{3,4} (PQ), Núbia Boechat¹ (PQ), Luiz C. S. Pinheiro^{1*} (PQ)

e-mail: lpinheiro@far.fiocruz.br

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Programa de Pós Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, ICB- UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Laboratório de Malária, Centro de Pesquisas René Rachou, CPqRR - FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Programa de Pós Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina. UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras Chave: malária, quinolina, sulfonamida

Introdução

Os principais fármacos utilizados no tratamento da malária são os derivados quinolínicos, derivados da artemisinina, sulfadoxina, clindamicina entre outros. No entanto, a menor eficácia desses medicamentos pode ser atribuída a cepas resistente¹ havendo a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, mais eficientes e de menor custo.

Os compostos híbridos **1-15** foram planejados explorando-se os conceitos de hibridação molecular entre a CQ e a sulfadoxina, dois fármacos utilizados no tratamento da malária. Os fragmentos farmacofóricos, anel quinolínico e arilsulfonamida foram ligados através de um espaçador (Figura 1).

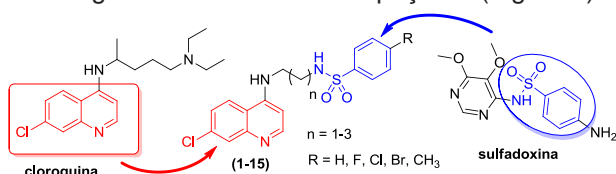
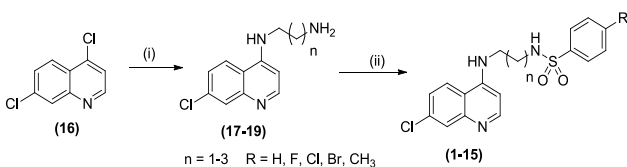


Figura 1: Planejamento dos compostos **1-15**.

Resultados e Discussão

Os compostos *N*¹- (7-cloroquinolin-4-il) alquildiamina (**17-19**) foram obtidos pela reação de 4,7- dicloroquinolina (**16**) com as correspondentes diaminas². A reação de substituição nucleofílica foi realizada entre as amina (**17-19**) com os apropriados cloretos de sulfonila a 25 ° C³, para se obter os compostos (**1-15**) com 50-77 % de rendimento.



Reagentes e condições: (i) diamina apropriada, refluxo, 24h; (ii) apropriados cloreto de sulfonila, MeOH, TEA, 25 ° C, 24h.

Figura 2: Rota sintética para a obtenção de **1-15**.

Os compostos **1-15** foram testados *in vitro* frente à cepa de *P. falciparum* W2 (Tabela 1). Todos os compostos foram ativos. Os compostos **10,12, 13** e **15** apresentaram menor IC₅₀ e maior IS que a CQ e foram enviados para teste *in vivo* frente ao *P. berghei* (Tabela 2).

Tabela 1. Avaliação da atividade anti-*P. falciparum* cepa W2 resistentes à cloroquina, citotoxicidade em células (BGM) e índice de seletividade (IS) dos compostos **1-15** e CQ.

Compostos	IC ₅₀ (μM)	MDL ₅₀ (μM)	IS
1 n = 1 R = H	1.63	121.8	74.7
2 n = 1 R = CH ₃	0.48	125.3	261.0
3 n = 1 R = Br	1.21	88.8	73.3
4 n = 1 R = F	1.13	203.1	179.7
5 n = 1 R = Cl	0.68	116.4	171.1
6 n = 2 R = H	0.35	274.6	784.5
7 n = 2 R = CH	0.28	95.0	339.2
8 n = 2 R = Cl	0.27	102.6	380.0
9 n = 2 R = Br	0.29	22.0	75.8
10 n = 2 R = F	0.10	338.6	3386.0
11 n = 3 R = H	0.40	> 257.0	642.5
12 n = 3 R = CH ₃	0.05	106.6	2489.0
13 n = 3 R = Cl	0.09	99.2	1102.2
14 n = 3 R = Br	0.15	14.9	99.3
15 n = 3 R = F	0.15	154.7	1031.3
cloroquina	0.46	385.36	837.74

Tabela 2. Porcentagem de inibição da parasitemia em camundongos por via oral.

Compostos (Dose mg/Kg)	Dias após a inoculação	Dias após a inoculação
	5	7
Cloroquina (20mg/Kg)	93	76
Sulfadoxina (1mg/Kg)	100	96
10 (10mg/Kg)	47	27
12 (10mg/Kg)	27	0
13 (10mg/Kg)	49	33
15 (10mg/Kg)	30	7

Os dados da tabela 2 mostram que o composto **13** foi o mais ativo apresentando 49% de redução da parasitemia após o quinto dia de inoculação.

Conclusões

Os 15 compostos sintetizados apresentaram atividade anti-*P. falciparum*. Os compostos **10,12, 13** e **15**, mais ativos que a CQ, foram enviados para testes *in vivo*. O composto **13** foi o mais ativo da série com redução da parasitemia em 49%. Estes mostram-se promissores protótipos na busca de novos fármacos para o tratamento da malária.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES e PDTIS/FIOCRUZ

¹ World Malaria Repor, World Health Organization, 2013, http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/ acessada em dezembro de 2014.

² Chauhan, K.; Sharma, J. *et al. Eur. J. Med. Chem.* 2013, 62, 693-704.

³ Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S. *et al. Molecules* 2011, 16, 8083-8097.