

# Síntese de amidas derivadas de 4-aminoquinolinas para investigação da potencial atividade anti-*Plasmodium falciparum*.

João C. M. Mafra<sup>1\*</sup> (PQ), Núbia Boechat<sup>1</sup>(PQ) e Luiz C.S. Pinheiro<sup>1</sup>(PQ)

e-mail: [joaomafra@far.fiocruz.br](mailto:joaomafra@far.fiocruz.br)

<sup>1</sup> Departamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: malária, quinolina, doenças negligenciadas

## Introdução

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que em 2013 ocorreram cerca de 198 milhões de casos de malária e quase 1 milhão de mortes devido à doença, principalmente em países africanos, sendo que a maioria das vítimas são crianças de até 5 anos de idade.<sup>1</sup>

Embora Cloroquina (CQ) e Amodiaquina (AQ) tenham desempenhado um papel relevante no tratamento da malária nas últimas décadas (Figura 1), o surgimento de cepas *P. falciparum* resistentes à CQ apresenta-se como um grave problema. Dessa forma, o desenvolvimento de novas substâncias ativas frente a essas cepas, que sejam de fácil obtenção e de baixo custo, além de grande desafio, é essencial para o sucesso do tratamento da malária.<sup>1</sup>

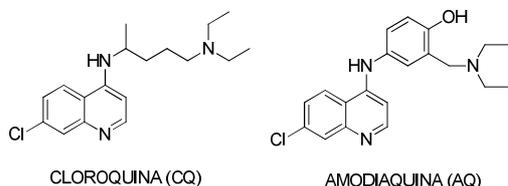


Figura 1. Aminoquinolinas anti-*P. falciparum*

Com o objetivo de obter novos compostos com atividade anti-*P. falciparum* foram sintetizadas algumas amidas derivadas da CQ (1) e AQ (2) alterando a cadeia lateral presente na posição 4 (Figura 2).

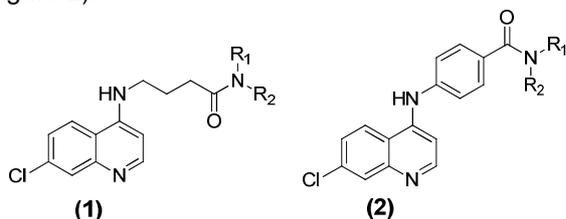
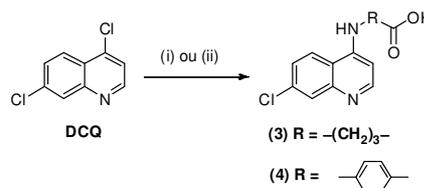


Figura 2. Estruturas das amidas preconizadas

## Resultados e Discussão

A condensação entre a 4,7-dicloroquinolina (DCQ) com aminoácidos é descrita na literatura e foram reproduzidas em nosso laboratório em rendimentos

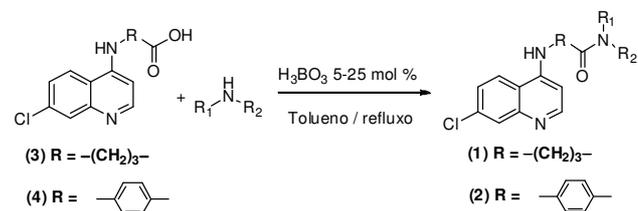
similares (~60% para o derivado alifático 3<sup>2</sup> e > 90% para o aromático 4<sup>3</sup>) (Esquema 1).



Reagentes e condições: (i) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, fenol, 120 °C / 12h; (ii) ác. *p*-aminobenzóico, etanol, refluxo / 1,5h.

Esquema 1. Síntese dos ácidos 3 e 4

Os ácidos 3 e 4 foram condensados com aminas, sob catálise com ácido bórico em tolueno (ou xileno) ao refluxo,<sup>4a-b</sup> levando a formação das amidas derivadas 1 e 2 por um processo simples com rendimentos superiores a 80% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese das amidas 1 e 2

## Conclusões

As amidas 1 e 2 derivadas da condensação com morfolina, *N*-metilpiperazina, piperidina e cicloexilamina foram obtidas em bons rendimentos por uma rota simples e de baixo custo. A utilização de outras aminas alifáticas, aromáticas e heterocíclicas estão em curso em nosso laboratório.

## Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS/FIOCRUZ

<sup>1</sup>[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/report/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/) World Malaria Report, World Health Organization, 2013, acessada em dezembro de 2014.

<sup>2</sup>Sinha, M.; et al *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 3573-3586.

<sup>3</sup> Polonini, H. C.; et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 4506-4510.

<sup>4</sup> a) Thang, P. W. *Org. Synth.* 2005, 81, 262. b) Thang, P. W. *Org. Synth.* 2012, 89, 432.