

Síntese e Avaliação Antimalarial de Inibidores da Plasmepsina do *P. falciparum*

Marcele Moreth (IC),^{1,2} Diogo P. Manhanini (IC),¹ Claudia R. B. Gomes (PQ),¹ Antoniana U. Krettli (PQ),³ Fernando P. Varotti (PQ),³ Wilson Cunico (PQ)^{*1} *wjcunico@far.fiocruz.br

1. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos

2. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia

3. Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR)

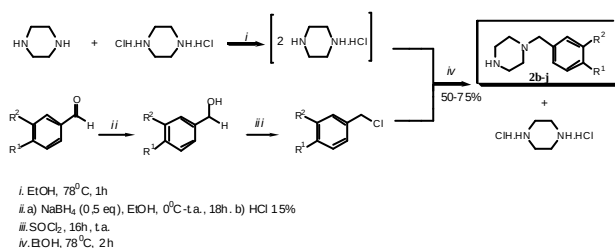
Palavras Chave: piperazina, antimalarial, plasmepsina.

Introdução

A malária é uma doença infecciosa endêmica das regiões tropicais e subtropicais causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo o *P. falciparum* a espécie mais agressiva. A doença causa mais de um milhão de mortes por ano, das quais cerca de 80% ocorrem na África tropical. No Brasil estima-se que ocorram cerca de 500 mil casos. Devido a resistência do parasita aos fármacos em uso clínico, faz-se necessário o estudo de novos alvos terapêuticos, ex enzima plasmepsina.¹ Recentemente, fármacos inibidores da protease do HIV apresentaram atividade antimalarial inibindo a enzima plasmepsina.² O presente trabalho tem como objetivo a obtenção e avaliação antimalarial de moléculas inibidoras da plasmepsina.

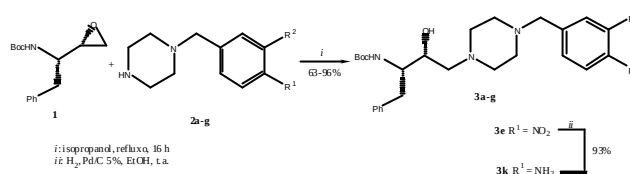
Resultados e Discussão

Os intermediários **2b-g** foram sintetizados através da reação entre o monoclórato de piperazina (gerado *in situ*) e cloretos de benzila (Esquema 1).³ Os cloretos de benzila não disponíveis foram sintetizados a partir do respectivo benzaldeído.



Esquema 1: Obtenção benzilpiperazinas **2b-g**

As moléculas **3a-g** foram preparadas através da abertura regioseletiva do epóxido **1** com as benzilpiperazinas **2a-g** em refluxo de isopropanol por 16 horas (Esquema 2). O composto **3h** foi obtido pela hidrogenação do grupo nitro presente na molécula **3e**. As moléculas **3a-h** foram identificadas e caracterizadas por RMN ¹H, ¹³C e através de técnicas 2D (COSY, HMQC e HMBC).



Esquema 2: Síntese das moléculas **3a-h**

Tabela 1. Rendimento e IC₅₀ (μ/ml ±DP)^a das moléculas **3a-h** do crescimento de *P. falciparum* clone W2^b

	R ¹	R ²	Rend (%)	IC ₅₀
3a	H	H	96	15,3 ±0,6
3b	F	H	77	7,5 ±0,5
3c	Cl	H	85	7,7 ±0,2
3d	OMe	H	89	>50
3e	NO ₂	H	85	23,5 ±0,3
3f	OMe	OMe	68	nd ^c
3g	-OCH ₂ O-	H	63	5,1 ±0,2
3h	NH ₂	H	93	nd ^c
saquinavir				7,0 ±0,1
lopinavir				1,7 ±0,3

^a - IC₅₀ - Concentração inibitória de 50% do parasita.

^b - Testes *in vitro* realizados Centro de Pesquisa René Rachou.

^c - não determinado

Todas as moléculas, com exceção **3d**, mostraram atividade antimalarial significativa. O mais ativo da série foi o composto **3g** sendo mais potente que o antiretroviral saquinavir.

Conclusões

Neste trabalho mostramos uma rota sintética viável, reprodutiva e com bons rendimentos para obtenção de moléculas com potencial atividade antimalarial. Testes de atividade experimental *in vivo* e de citotoxicidade se fazem necessários para avaliar seu potencial como novos antimaláricos.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz, CPqRR e CNPq

¹ Boss, C.; Richard-Bildstein, S.; Weller, T.; Fischli, W.; Meyer, S.; Binkert, C. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 883.

² Parikh, S.; Gut, J.; Istvan, E.; Goldberg, D. E.; Havlir, D. V.; Rosenthal, P. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 2983.

³ Mehanna, A. S.; Kim, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4323.