

Síntese e avaliação farmacológica de amidas derivadas de quinolinas substituídas e de artesunato.

Jorge S. Mendonça (PQ), Estela M.F. Muri (PQ), Marcus V.N. Souza (PQ), Thiago S. Silva (PG), Antoniana U. Krettli (PQ) e Núbia Boechat* (PQ)

*boechat@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Doenças negligenciadas, Trifluormetilados e ACT's (Terapia combinada de artemisinina).

Introdução

A malária é uma doença infecciosa grave, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Segundo a OMS, ela continua sendo um grande problema de saúde pública, uma vez que 2.6 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco.¹ No Brasil, em 2007, foram registrados 458 mil casos, sendo 99,7% na Amazônia Legal.² (Figura 1)

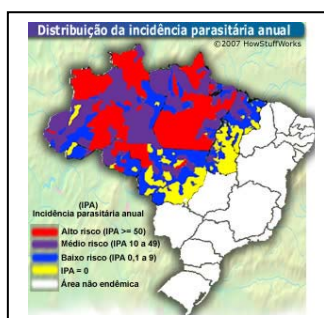


Figura 1: Mapa de distribuição de malária no Brasil

Existem poucas opções terapêuticas para o tratamento da malária. A OMS preconiza a utilização concomitante de pelo menos dois medicamentos, sendo um deles baseado em derivados da artemisinina (ACT's).³ Recentemente, publicamos uma nova abordagem para a obtenção de moléculas híbridas, na forma de sais, de fármacos já utilizados na terapêutica da malária. Em especial o MEFAS (Artesunato de Mefloquina) vem apresentando resultados farmacológicos promissores.^{4,5} Dando continuidade, no presente trabalho foram obtidas novas amidas através das reações de acoplamento entre o Artesunato com quinolinas substituídas.

Resultados e Discussão

As reações foram realizadas na presença de reagentes de acoplamento tais como DCC (diciclohexilcarbodiimida) e HOBt (hidroxi benzotriazol) em diclorometano à temperatura ambiente. Os compostos sólidos obtidos foram caracterizados por LC/MS, RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F , com rendimento entre 75 e 79%. (Figura 2)

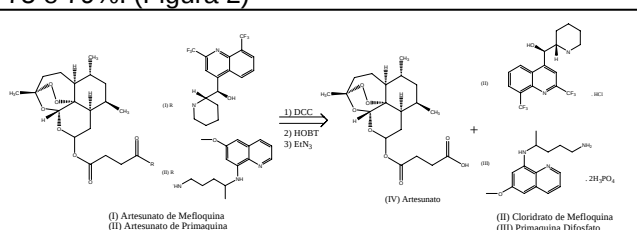


Figura 2: Esquema geral de síntese das amidas derivadas de artesunato

Tabela 1. Avaliação farmacológica das amidas obtidas e a comparação com os fármacos isolados.

	W2		BHz	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
PAVM1	19,5	55,0	9,2	28,2
PAVM2	5,6	20,6	6,0	20,6
Artesunato	1,4	4,1	0,4	1,5
Mefloquina	7,2	25,2	4,2	20,2
Cloroquina	152,3	490,5	68,2	130,4
Mefas	0,4	1,2	0,2	1,0

*IC 50 e IC90 em ng/mL determinada pelo método de incorporação de hipoxantina – [H3] contra cepas W2 (cloroquina resistentes) e BHz (parcialmente resistente)

Conclusões

As amidas do ácido Artesúnic com primaquina (PAVM1) e com mefloquina (PAMV2) foram obtidas a partir da reação entre o ácido Artesúnic e o difosfato de Primaquina ou o cloridrato de Mefloquina com rendimentos brutos satisfatórios. Os testes farmacológicos iniciais estão apresentados na tabela 1 e mostraram que as amidas são menos ativas que os respectivos sais. Contudo outros testes *in vitro* e *in vivo* deverão ser realizados com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre esta nova classe de compostos.

Agradecimentos

Programa PDTIS/FIOCRUZ e FAPERJ. Ao CNPq pela bolsa da pesquisadora Dra. Antoniana U. Krettli.

¹ Guidelines for the treatment of malaria, WHO, Switzerland, 2006.

² Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, 2006.

³ ACT Global Strategy, march, 2006.

⁴ WO 2005/100370 A1

⁵ Synthesis, antimalarial activity and intracellular targets of a new hybrid molecule derived from artesunate and Mefloquine, AAC, 2008, vol. 52, n. 11, 3868-3874.