

PESQUISA NA ÁREA DE QUÍMICA MEDICINAL VOLTADA PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

Aluna: Ana Clara Sabino Marinho de Araújo
Colégio Pedro II – São Cristóvão III
Orientadora: Dra. Nubia Boechat
Coorientadora: Dra. Cristiane França da Costa
Farmanguinhos – Laboratório de Síntese I

INTRODUÇÃO

A malária, como diversas outras doenças negligenciadas, é endêmica em populações pertencentes a áreas tropicais, com tratamentos limitados graças à falta de interesse da indústria farmacêutica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2018, a malária infectou 228 milhões de pessoas ao passo que matou cerca de 405 mil, principalmente da África Subsaariana (Figura 1). Infelizmente, a falta de investimentos contribui para o aumento dos casos. Ainda em 2018, o financiamento para controle e eliminação da doença alcançou apenas US\$ 2,7 bilhões, muito inferior à meta de US\$ 5 bilhões.

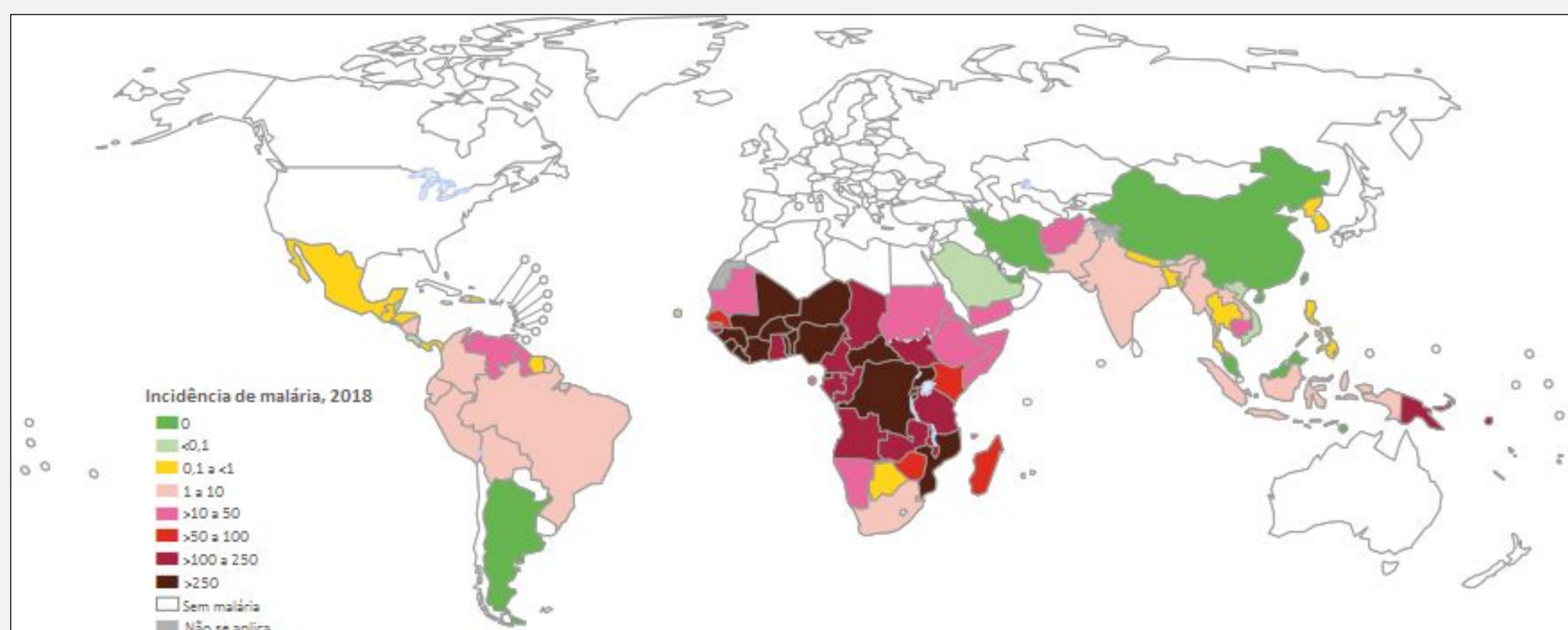


Figura 1. Taxas de incidência registradas no ano de 2018 para países do globo (Fonte: Organização Mundial da Saúde).

O primeiro fármaco utilizado no combate à doença é a quinina (1), proveniente das cascas de árvores do gênero Cinchona, que eram usadas pelos povos nativos sul-americanos (Figura 2). No entanto, devido a sua toxicidade e o surgimento de cepas *P. falciparum* resistentes, seu uso foi substituído por moléculas contendo um anel quinolinico. Dentre as desenvolvidas, a cloroquina mostrou-se a melhor escolha para o tratamento da malária por anos até a aparição de parasitos resistentes, chamados cloroquina-resistentes (CQR). A partir da quinina, foram desenvolvidas outras moléculas contendo o anel quinolinico (Figura 2); são elas: a cloroquina (CQ) (2), amodiaquina (3), primaquina (4), mefloquina (5) e a piperquina (6).

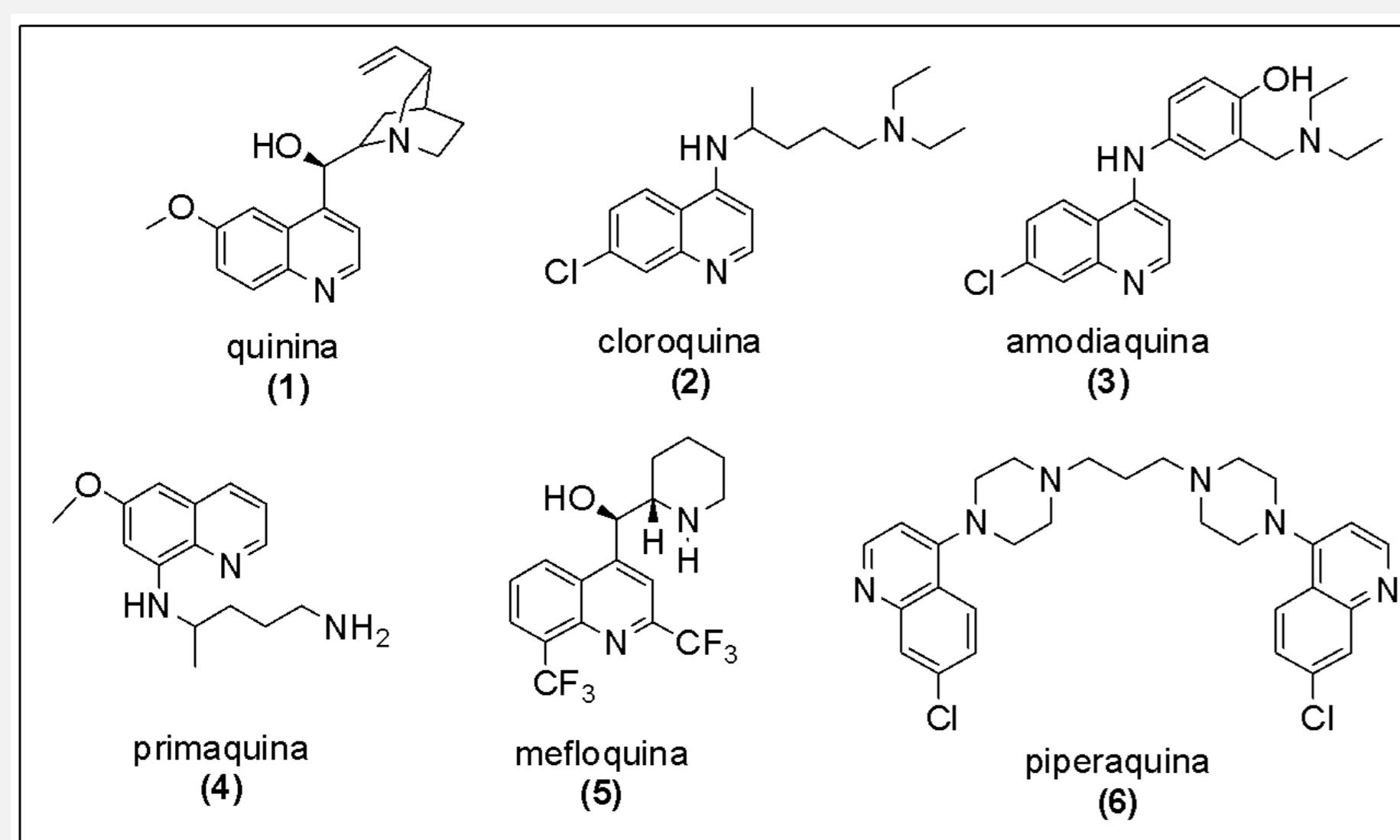


Figura 2. Fármacos utilizados no tratamento da malária.

Portanto, tendo em vista os baixos investimentos da indústria farmacêutica e o surgimento de CQR, faz-se o desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos. Dessa forma, a química medicinal apresenta a hibridação molecular como um caminho possível para solucionar tal problema, por meio da combinação de diferentes agentes farmacológicos, com atividade biológica já reconhecida, numa mesma molécula visando a formação de substâncias inéditas com a atividade pretendida.

DESENVOLVIMENTO

Embora já tenham sido desenvolvidas moléculas que atuam contra a malária, relata-se cada vez mais casos clínicos de resistência às diferentes formas de tratamento utilizadas atualmente. Portanto, a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos eficazes para o tratamento da malária tem sido alvo de diversos grupos de pesquisa. Os heterociclos tem grande relevância quando se refere a atividade biológica, principalmente heterociclos contendo átomo de nitrogênio que são extensamente encontrados em produtos farmacêuticos, sendo que aproximadamente 80% dos medicamentos atuais possuem em sua estrutura um anel heterocíclico.

Na figura 3, tem-se a estrutura de dois heterociclos (7 e 8) sintetizados por nosso grupo de pesquisa, os quais apresentaram resultados promissores contra o *P. falciparum*.

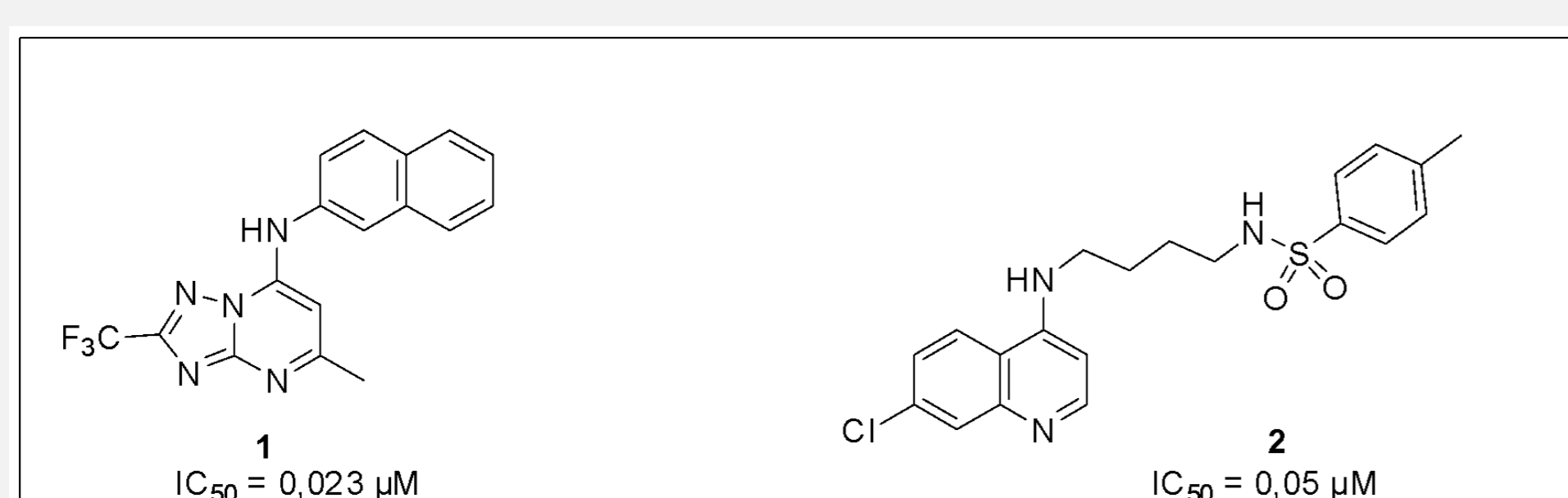
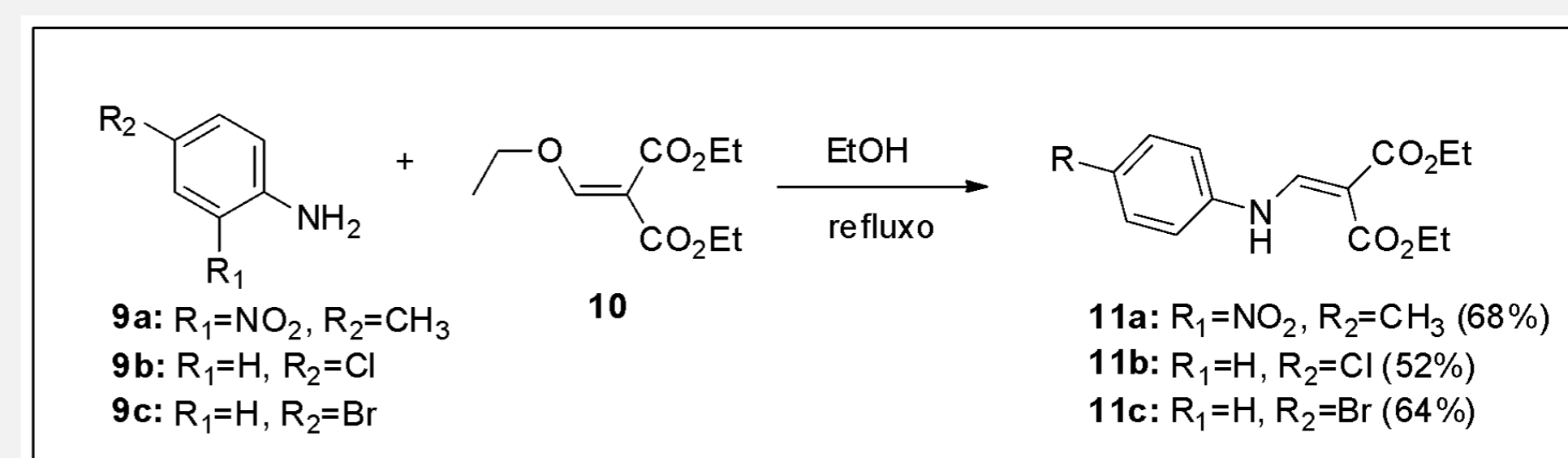


Figura 3. Heterociclos com atividade antimalarial sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.

Sendo assim, este projeto tem como objetivo a obtenção de derivados contendo núcleo heterocíclicos os quais serão avaliados posteriormente quanto à sua atividade antiparasitária.

RESULTADOS E CONCLUSÃO

A primeira etapa deste projeto consistiu na obtenção dos acrilatos **11a-c** por reação entre as anilinas **9a-c** e o dietóximetilenomalonato de dietila **10** em etanol com rendimentos entre 52-68%, estes acrilatos serão usados para a obtenção de derivados heterocíclicos. Os acrilatos foram obtidos na forma de sólidos como mostrado na Figura 3.

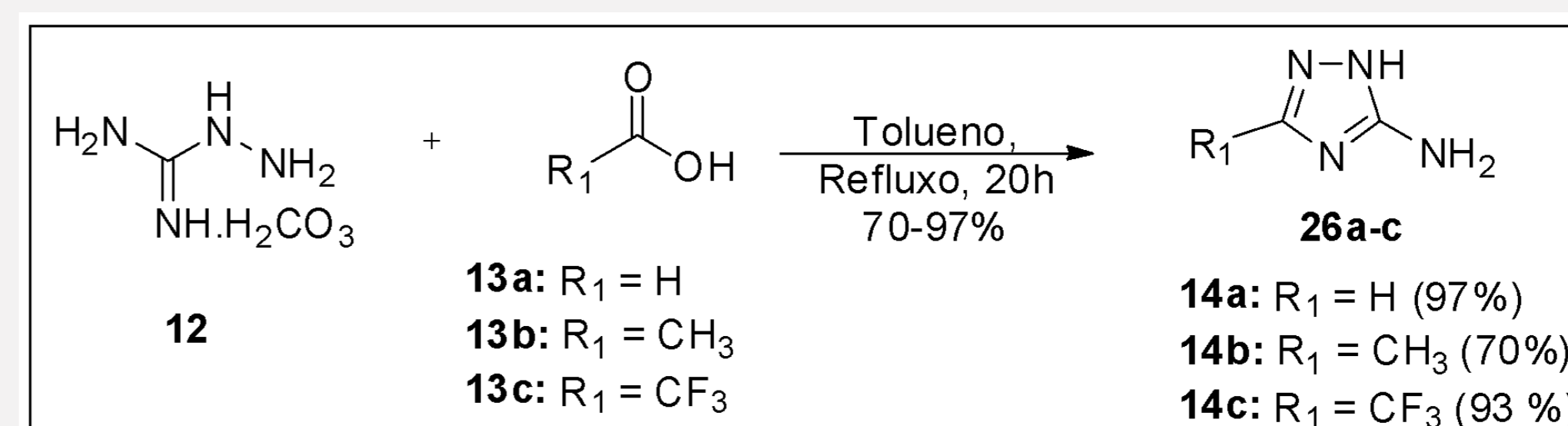


Esquema 1. Síntese dos acrilatos **11a-c**.



Figura 3.

Os derivados triazolpirimidinas também tem apresentado significativa atividade anti-plasmódica, tornando-se uma classe promissora na busca de novos fármacos para o tratamento da malária. Logo, a segunda parte deste trabalho consistiu na obtenção de amino-triazóis através de reação entre o bicarbonato de aminoguanidina (**12**) e os ácidos **13a-c** (Esquema 2). Os amino-triazóis (**14a-c**) foram purificados através de filtração à vácuo, como mostrado na Figura 4 e apresentaram rendimentos entre 70-97%.



Esquema 2. Síntese dos amino-triazóis **14a-c**.



Figura 4.

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF) para verificar se os materiais de partida foram consumidos. Na figura 5, tem-se uma exemplificação de CCF e as condições para acompanhar as reações de obtenção dos amino-triazóis.

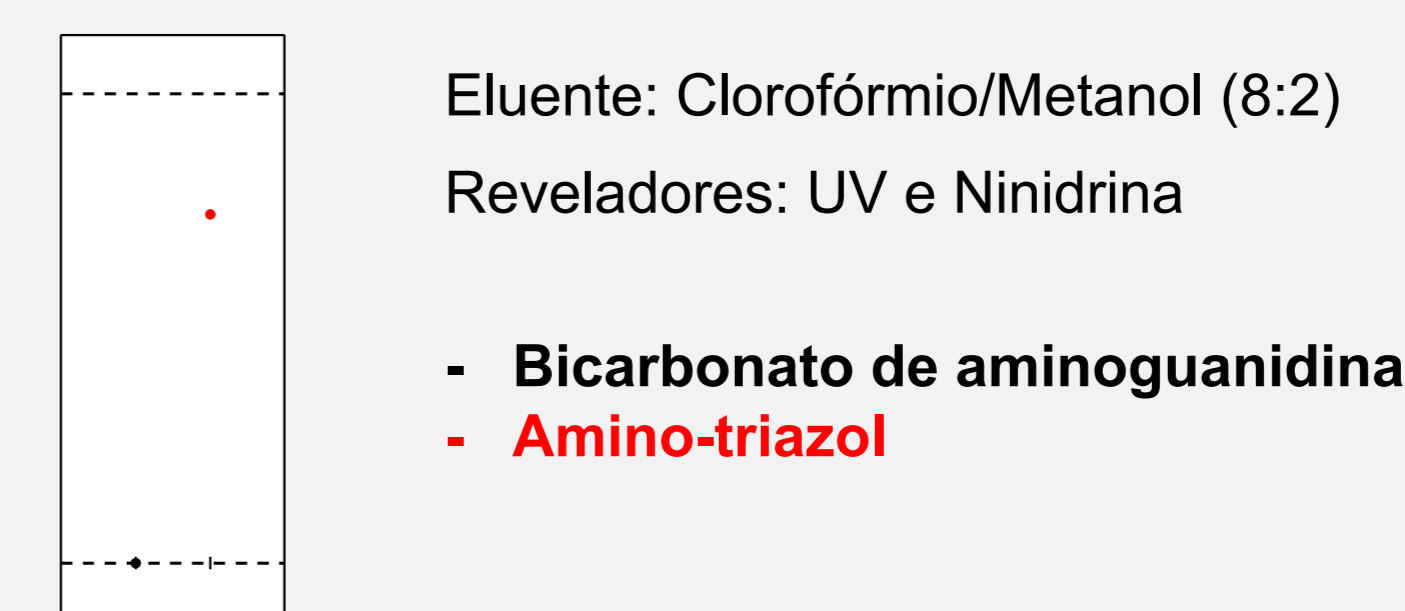


Figura 5. CCF utilizada para acompanhar as reações.

As metodologias utilizadas até o momento foram satisfatórias e apresentaram bons rendimentos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

World malaria report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1262394/retrieve>>. Acessado em: 21 de outubro de 2020.

Conhecendo a Malária. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/media/malaria%20folder.pdf>>. Acessado em: 21 de outubro de 2020.

Malária contaminou 228 milhões e matou 405 mil pessoas no ano passado. Onu News. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2019/12/1696561>>. Acessado em: 21 de outubro de 2020.

Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S.; Silva, T. S.; Aguiar, A. C. C.; Carvalho, A. S.; Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Pinheiro, S.; Pinto, A. C.; Mendonça, J. S.; Dutra, K. D. B.; Valverde, A. L.; Santos-Filho, O. A.; Ceravolo, I. P.; Krettli, A. U. New Molecules, **2012**, 17, 8285-8302.

Pinheiro, L. C. S.; Boechat, N.; Ferreira, M. L. G.; Júnior, C. C. S.; Jesus, A. M. L.; Leite, M. M. M.; Souza, N. B.; Krettli, A. U. Biorg. Med. Chem. **2015**, 23, 5979-5984.

Silva, T. B.; Bernardino, A. M. R.; Ferreira, M. L. G.; Rogerio, K. R.; Carvalho, L. J. M.; Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S. Biorg. Med. Chem. **2016**, 24, 4492-4498.

AGRADECIMENTOS

