

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 é uma doença infecciosa parasitária causada por 4 espécies diferentes do protozoário do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. malariae* e *P. ovale*. Os seres humanos são infectados estes são responsáveis por infectar os seres humanos, através das picadas de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* infectadas pelo *Plasmodium*.

A malária é a principal causa parasitária de morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, onde há sérios custos econômicos e sociais. Assim como diversas outras doenças negligenciadas, é endêmica em populações pertencentes a áreas tropicais, estando presente em mais de 87 países ameaçando quase metade da população mundial e possui tratamentos limitados, em consequência da falta de interesse das indústrias farmacêuticas.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2019, a malária infectou 215 milhões de pessoas, ao passo que matou cerca de 409 mil, principalmente da África Subsaariana. A região Africana carrega uma parte desproporcionalmente alta da carga global de malária, onde, em 2019, esta região notificou 95% dos casos e 94% das mortes pela doença (Figura 2a e b).

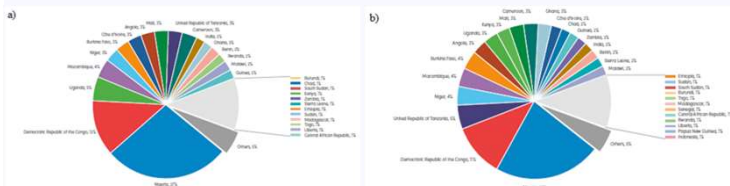


Figura 2. a) Taxas de casos registrados em 2019 para países do globo; b) Taxas de mortes registradas em 2019 para países do globo (Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2020).

Quanto ao tratamento da doença, 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 quinolínico. 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 quinolínico (Figura 2); são elas: a cloroquina (CQ) (2), amodiaquina (3), primaquina (4), mefloquina (5) e a piperquina (6).

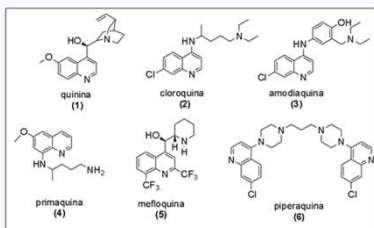


Figura 2. Fármacos utilizados no tratamento da malária.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVAS

Tendo em vista os baixos investimentos da indústria farmacêutica e o surgimento de CQR, faz-se necessário 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.

Os heterocíclios possuem grande relevância quando se refere à atividade biológica, principalmente heterocíclios contendo átomo de nitrogênio que são extensamente encontrados em produtos farmacêuticos: aproximadamente 80% dos medicamentos atuais possuem em sua estrutura um anel heterocíclico.

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

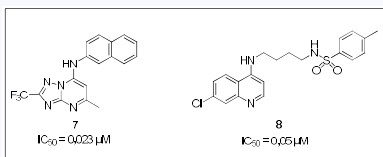


Figura 3. Heterocíclios com atividade antimalarial sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.

Devido ao surgimento de cepas de *P. falciparum* resistentes às diferentes classes de antimaláricos e o surgimento de cepas resistentes, logo faz-se necessário obter novos compostos que atuem com diferentes mecanismos de ação dos fármacos em uso.

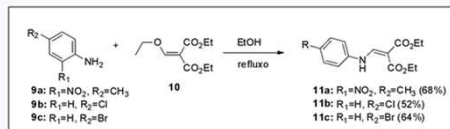
Sendo assim, este projeto pretende obter derivados contendo núcleos nitrogenados, os quais serão o ponto de partida para a síntese de derivados heterocíclicos inéditos que serão avaliados posteriormente quanto à sua atividade antiparasitária.

METODOLOGIA

Este projeto está dividido em duas etapas, a primeira a síntese dos acrilatos **11a-c** e a segunda a síntese dos aminotriazóis **14a-c**.

Síntese dos acrilatos **11a-c**

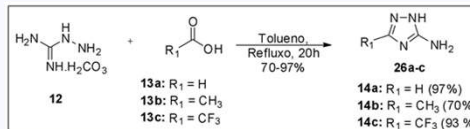
Os acrilatos **11a-c** serão obtidos por reação entre as anilinas e o dietóximetilenomalonato de dietila em etanol (Esquema 1).



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

Síntese dos amino-triazóis **14a-b**

Logo, a segunda parte deste trabalho consiste na obtenção de aminotriazóis **14a-c** por meio da reação entre o bicarbonato de aminoguanidina (**12**) e os ácidos (ácido acético **13a** e ácido trifluoroacético **13b**) (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese de aminotriazóis **14a-b**

RESULTADOS E CONCLUSÃO

Síntese dos acrilatos **11a-c**

2-(((2-nitro-4-metóxi-fenil)amino)metileno)malonato de dietila **11a**

O acrilato **11a** foi obtido na forma de sólido laranja com 68% de rendimento, apresentando faixa de fusão de 127,8-128°C.

2-(((4-bromofenil)amino)metileno)malonato de dietila **11b**

O acrilato **11b** foi obtido na forma de sólido branco com 52% de rendimento, apresentando faixa de fusão de 81,0-81,4°C.

2-(((4-clorofenil)amino)metileno)malonato de dietila **11c**

O acrilato **11c** foi obtido na forma de sólido branco com 64% de rendimento.



Figura 4. Balão da reação de **11c** com precipitado branco, antes da filtração à vácuo

Síntese dos amino-triazóis **14a-b**

5-amino-3-metil-1H-1,2,4-triazol **14a**

A mistura resultante foi um óleo amarelo que ao adicionar acetona e evaporar, houve formação de cristais branco que foram filtrados em funil de buchner, resultando num sólido branco com rendimento de 70%.

5-amino-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol **14b**

O produto **14b** formado foi obtido na forma de um sólido branco com 92% de rendimento (Figura 5). No Espectrometria de Massas de Alta Resolução pode ser observado um pico em 153,0411 correspondente ao íon protonado [M+H], sugerindo a formação do produto desejado (Figura 6).



Figura 5. Sólido branco obtido.

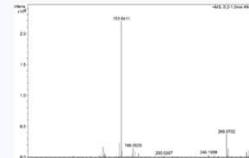


Figura 6. Espectro de massas do 5-amino-3-trifluorometil-1H-1,2,4-triazol.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

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.; Krettili, 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.; Krettili, A. U. *Bioorg. 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. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4492-4498.

AGRADECIMENTOS

Por fim, um agradecimento especial ao Programa de Vocação Científica, Fundação Fiocruz, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, CNPq e Colégio Pedro II pelo apoio e incentivo à pesquisa durante o Ensino Médio.