

Novos derivados quinolínicos com potencial atividade anti-*P. falciparum*

Lívia M. Feitosa (PG)¹, Gustavo P. Machado (IC)¹, Maria de Lourdes G. Ferreira (PQ)¹, Larissa G. Oliveira (IC)¹, Luiz C. S. Pinheiro (PQ)¹, Nubia Boechat (PQ)^{1*}

1 Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Departamento de Síntese de Fármacos, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*gustavo.machado@far.fiocruz.br; nubia.boechat@far.fiocruz.br**

Palavras Chave: Malária, Triazolopirimidina, Quinolina.

Introdução

Atualmente, a malária é um dos mais sérios problemas de saúde pública, principalmente, em regiões tropicais e subtropicais.¹

Durante nossas buscas por novos fármacos que possam ser utilizados contra a malária, demonstramos a importância do protótipo triazolopirimidina (**I**) com atividade anti-*P. falciparum* (IC₅₀ = 0,023 μM).² Em outro trabalho, demonstramos a importância do protótipo (**II**), contendo uma quinolina ligada a uma benzenossulfonamida com um espaçador de 4 unidades metileno, que apresentou IC₅₀ = 0,09 μM contra *P. falciparum*, menor que a cloroquina (CQ) (IC₅₀ = 0,46 μM) e, quando avaliada contra *P. berghei*, o protótipo **II** inibiu 49% da parasitemia, após o quinto dia de inoculação.³ Para obtenção de novas substâncias com atividade anti-*P. falciparum*, planejamos uma nova série de derivados triazolopirimidinas (**6-11**) utilizando o anel triazolopirimidina presentes no protótipo (**I**) e o anel quinolina presente no protótipo (**II**) ligados por 3 ou 4 unidades metileno.

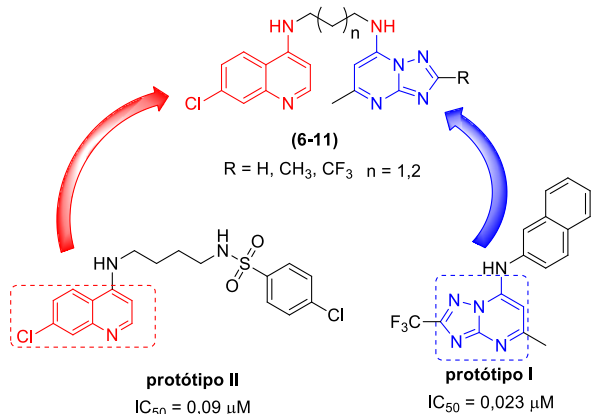
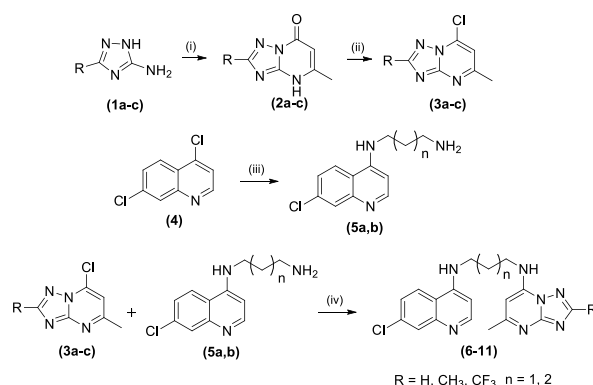


Figura 1. Planejamento de novos derivados **6-11**.

Resultados e Discussão

As reações dos aminotriazolóis **1a-c** com acetoacetato de etila produziram os intermediários triazolopirimidina-7(4H)-onas **2a-c** com 71-95% de rendimento, que foram tratados com POCl₃ para

obtenção dos intermediários clorados **3a-c** com 51-70% de rendimento.¹ As reações entre 4,7-dicloroquinolina (**4**) e as apropriadas aminas, sob refluxo, produziram os intermediários aminoquinolínicos **5a,b** com 86-90% de rendimento. Os intermediários clorados **3a-c** reagiram com as aminoquinolinas **5a,b** em etanol, sob refluxo, obtendo os produtos finais inéditos **6-11** com 40-50% de rendimento, após purificação.



Reagente e condições: (i) acetoacetato de etila, AcOH, tolueno, refluxo, 24h, 71-95%; (ii) POCl₃, refluxo, 3h, 51-70%; (iii) aminas apropriadas, refluxo, 4h, 86-90%; (iv) etanol, refluxo, 6h 40-50%.

Esquema 1. Síntese dos derivados **6-11**.

Conclusões

Foram sintetizados seis derivados quinolínicos inéditos com rendimento de 40-50% após purificação. Os produtos finais **6-11** foram enviados para teste contra *P. falciparum* e aguardam os resultados biológicos.

Agradecimentos

CNPq, SBQ, PIBIC, CAPES, FAPERJ, e Farmanguinhos/FIOCRUZ.

¹ <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>. World Health Organization, World Malaria Report 2018, acessada em abril 2019

² Boechat, N. *et al.* *Molecules*, 2012, 17, 8285-8302.

³ Pinheiro, L. C. S. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23, 5979-5984.