



UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMALÁRICA

Maria Marta Farias de Sousa Almeida

Universidade Federal de Alagoas

**Campus A. C. Simões
Tabuleiro do Martins
57072-970 – Maceió – AL**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

MARIA MARTA FARIAS DE SOUSA ALMEIDA

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTIMALÁRICA**

Maceió - AL

2014

MARIA MARTA FARIAS DE SOUSA ALMEIDA

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS AMINOQUINOLÍNICOS COM POTENCIAL
ATIVIDADE ANTIMALÁRICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti

Maceió - AL

2014

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Maria Helena Mendes Lessa

A447s Almeida, Maria Marta Farias de Sousa.
Síntese de novos derivados aminoquinolínicos com potencial atividade antimalárica / Maria Marta Farias de Sousa Almeida. – Maceió, 2014.
95 f. : tabs, graf.

Orientador: Mario Roberto Meneghetti.
Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2014.

Bibliografia. f. 77-83.
Apêndices: f. 84-95.

1. Malária. 2. Aminoquinolínicos. 3. Antimaláricos. I. Título.

CDU: 54.057:616.936



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA



BR 104 Km14, Campus A. C. Simões
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins
57072-970, Maceió-AL, Brasil
Fone: (82) 3214-1144
Email: ppgqb.ufal@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da defesa de Dissertação da **Maria Marta Farias de Sousa Almeida**, intitulada: **“Síntese de novos derivados aminoquinolínicos com potencial atividade antimalárica”**, apresentada ao PPGQB/UFAL no dia 11 de dezembro de 2014, às 09h30h, na Sala de Aulas de nº 101 do IQB/UFAL.

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti
Orientador - (PPGQB/IQB/UFAL)

Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior
(PPGQB/ESENFAR/UFAL)

Profa. Dra. Gabriela Muniz de Albuquerque Melo
(UNINASSAU)

Dedico a Deus por sempre guiar os meus passos.

Ao esposo, meus pais, irmãos e sobrinhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar discernimento e sabedoria na realização deste trabalho.

Ao prof. Mario Meneghetti por toda a dedicação, paciência e pelos ensinamentos ao longo deste trabalho.

Ao prof. Thiago Aquino por todas as dicas e disposição em ensinar.

Aos professores do IQB pelos ensinamentos, especialmente aos professores do GCaR.

Ao Programa de Pós-graduação em Química e Biotecnologia (PPGQB)

Ao meu esposo, Julio Cesar, pelo grande apoio e amor dedicado, pelas muitas vezes que ficou ao meu lado no laboratório enquanto eu fazia algum experimento, ou mesmo quando me ajudava sendo o meu IC. Muito obrigada, sem você esse trabalho teria sido muito mais difícil.

A minha família, pais Maria Lucidalva e José Nildo e aos meus irmãos Márcio, Marcos e Mayana, que mesmo não participando diretamente, suportou a minha ausência em muitos momentos que estive intensamente envolvida na elaboração deste trabalho.

A todos os meus amigos gcarianos que, embora em jornadas muito exaustivas, fizeram com que este trabalho ficasse mais suave, quando fazíamos graça com tudo. Muito obrigada a todos!!!

Em especial, aos membros da Química Medicinal pela imensa contribuição no meu aprendizado: Andrea Lopes, Raquel Meneses, Gabriela Muniz, Walleska, Allysson, Anne Dayse, Daniella Barros, Rafael Omena, Jéssica Guedes, Pooline, Nágila, Evelyn e Douglas. E ao pessoal das diversas outras linhas de pesquisa que, mesmo não contribuindo diretamente no meio trabalho, estavam sempre dispostos a ajudar: Paulinha, Nívia, Larissa, Ábner, Fabrício, Ricardo, Monique, Luiz, Eid, Genauro, Anderson, Wilson, Jhosianna, Nilson e Jailma.

Ao pessoal do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, em especial aos bolsistas: Mariel, Lucas, Michele e Alexander pela disposição em ajudar.

Ao Laboratório de Imunologia e Farmacologia pelas análises dos compostos, em especial a Morgana Vital e Luiz Antônio.

À Fundação Oswaldo Cruz, Centro de pesquisas René Rachou, Laboratório de Malária da Prof. Antoniana Krettli da UFMG.

Ao apoio financeiro fornecido pela CAPES.

RESUMO

A malária é responsável por uma grande morbimortalidade de pessoas no mundo, especialmente em países tropicais, tendo 3,4 bilhões de indivíduos sob o risco da doença. Devido à resistência que certas espécies já adquiriram em relação aos fármacos, em especial à cloroquina, principalmente pelo *Plasmodium falciparum*, faz-se necessário o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos ativos contra essas cepas resistentes. Este trabalho visa à obtenção de novos derivados 4-aminoquinolínicos com potencial ação antimalárica. Quatro desses derivados quinolínicos foram sintetizados, tendo-se como fonte de inclusão do grupamento farmacofórico (importante para atividade contra a malária) nessas moléculas o reagente 4,7-dicloroquinolina (DC), modificado por reações de Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr). Os compostos foram isolados com rendimentos de moderado a bom, a saber: *N*-(prop-2-inil)-7-cloroquinolin-4-amina (PCQ) 92% de rendimento, *N*-(4-(dietilamino)but-2-inil)-7-cloroquinolin-4-amina (DAQ) 40%, *N*-(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (CEQ) com 73% de rendimento e Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético (GIQ) com 42%. O composto PCQ foi obtido a partir da reação da DC com propargilamina. Para a obtenção do composto DAQ permitiu-se a reação entre o intermediário PCQ com formaldeído e dietilamina. A reação com DC, etilenodiamina sob refluxo deu origem a CEQ e para obtenção do composto GIQ, foi necessária uma mistura de DC, glicina e fenol. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados até o momento por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H e de ^{13}C e por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho e Ponto de fusão. A efetiva quantificação da atividade antimalárica desses compostos está sendo avaliada.

Palavras-chave: Malária. Aminoquinolínicos. Antimaláricos.

ABSTRACT

Malaria is responsible for a high morbidity and mortality of people worldwide, especially in tropical countries, with 3,4 billion individuals at risk of disease. Due to the resistance that some species have acquired in relation to drugs, particularly chloroquine, mainly for *Plasmodium falciparum*, it is necessary the development of new antimalarial agents active against these resistant strains. This work aims at obtaining new 4-aminoquinoline derivatives with potential antimalarial action. Four of this compounds derivatives were synthesized, having as source of inclusion of these pharmacophoric moiety (important for activity against malaria), the reagent 4,7-dichloroquinoline (DC) modified by Nucleophilic Aromatic Substitution reactions (S_NAr). All compounds were isolated with moderate to good yields, namely: 7-chloro-N-(prop-2-ynyl)quinolin-4-amine (PCQ) with a yield of 92%, 7-chloro-N-(4-(diethylamino)but-2-ynyl)quinolin-4-amine (DAQ) having achieved a yield of 40%, N-(2-aminoethyl)-7-chloroquinolin-4-amine (CEQ) with 73% yield and 2-(7-chloroquinolin-4-ylamino)acetic acid (GIQ) with a 42% yield; PCQ was obtained from the reaction of CD with propargylamine. DAQ was obtained reacting formaldehyde, diethylamine, and PCQ. The reaction between DC and ethylenediamine under reflux gave CEQ. Finally, GIQ was obtained from a mixture of DC, glycine and phenol. All synthesized compounds were characterized by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy ¹H and ¹³C, and Infrared Spectroscopy and Melting Point. Effective quantification of antimalarial activity of these compounds is being evaluated.

Keyword: Malaria. Aminoquinoline. Antimalarials.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Casos de malária notificados no Brasil de 2000 a 2011.	17
Figura 2 - Casos de malária notificados, por espécie, na Região Amazônica em 2011.	18
Figura 3 - Ciclo biológico do parasito nos dois hospedeiros.	21
Figura 4 - Mosquito do gênero <i>Anopheles</i>	22
Figura 5 - Estruturas das classes de antimaláricos.	23
Figura 6 - Estruturas das classes de antimaláricos.	24
Figura 7 - Locais de ação dos fármacos antimaláricos.	26
Figura 8 - Estrutura da quinina e dos derivados antimaláricos da quinina: cloroquina, amodiaquina, mefloquina, piperquina e primaquina.	27
Figura 9 - À esquerda estão as mais antigas embalagens do Resochin e um antigo anúncio do medicamento; à direita a fotografia de Hans Andersag, o descobridor da cloroquina.	28
Figura 10 - Representação esquemática do processo de degradação da hemoglobina e formação hemozoína em <i>Plasmodium falciparum</i>	29
Figura 11 - Cristais de hemozoína e um dímero de Fe(III)PPIX ou β -hematina.	29
Figura 12 - Mecanismo de ação dos derivados quinolínicos.	30
Figura 13 - Complexo formado entre a CQ e FPIX e os parâmetros que governam seu equilíbrio em solução: (A) Complexo dímero μ -oxo π - π estabilizado; (B) Complexo monomérico dativo estabilizado via coordenação entre o quinolinil N e Fe.	30
Figura 14 - Aprisionamento Iônico, difusão da CQ devido ao gradiente de pH conduz a um aumento da concentração de CQ no VD.	31
Figura 15 - Relação estrutura-atividade da cloroquina.	32
Figura 16 - Relação estrutura-atividade de derivados aminoquinolínicos.	33
Figura 17 - Associação a hematina, inibição da formação de β -hematina, Presença de grupo amino básico e atividades antiplasmodiais para a Seleção de Aminoquinolinas.	34
Figura 18 - Estruturas dos compostos 1, 2, 3 e 4.	36
Figura 19 - Estrutura do híbrido.	36
Figura 20 - Estruturas das séries estudadas.	37
Figura 21 - Estrutura do composto 10.	38
Figura 22 - Estrutura da série de compostos 12a-d e 13a.	40
Figura 23 - Estrutura base da série de compostos 14a-h.	41

Figura 24 - Estruturas do compostos 15, 16 e 17, e suas atividades <i>in vitro</i> contra <i>P. falciparum</i> CQ-R (W2).....	42
Figura 25 - Cinco compostos mais ativos com seus dados de CI ₅₀ e CC ₅₀ , respectivamente. ...	43
Figura 26 - Núcleo Quinolínico.....	56
Figura 27 - Resumo das sínteses dos análogos 4-aminoquinolínicos.....	57
Figura 28 - Espectro de RMN de ¹ H da PCQ.....	61
Figura 29 - Espectro de RMN de ¹³ C da PCQ.....	62
Figura 30 - Espectro de Infravermelho do composto PCQ.	63
Figura 31 - Espectro de RMN de ¹ H do composto DAQ.	65
Figura 32 - RMN de ¹³ C da DAQ.....	67
Figura 33 - Espectro de Infravermelho DAQ.	68
Figura 34 - Espectro de RMN de ¹ H da CEQ.....	69
Figura 35 - RMN de ¹³ C da CEQ.	70
Figura 36 - Espectro de Infravermelho da CEQ.....	71
Figura 37 - Espectro RMN de ¹ H da GIQ.	72
Figura 38- RMN de ¹³ C da GIQ.	74
Figura 39 - Espectro de Infravermelho da GIQ.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Casos confirmados segundo o estado. Notificações em 2012.....	18
Tabela 3 - Compostos com seus respectivos grupos e CI ₅₀ (nM) e IS.....	37
Tabela 4 - Compostos e seus respectivos valores de CI ₅₀ contra cepas D-10 e W-2.....	38
Tabela 5 - Compostos com seus respectivos grupos, CI ₅₀ (nM) e IS.	38
Tabela 6 - Atividade antimalárica <i>in vitro</i> contra cepas de <i>P. falciparum</i> sensíveis a CQ (3D7) e índice de seletividade.....	39
Tabela 7 - Atividade antimalárica <i>in vivo</i> contra cepas CQ-R de <i>P. yoelii</i> (N-67) em ratos suíços, via intraperitoneal, em doses de 50 mg/kg/dia.	39
Tabela 8 - Valores experimentais da atividade antimalárica e citotoxicidade em pCI ₅₀ e CC ₅₀ , respectivamente.	40
Tabela 9 - Atividade antimalárica <i>in vitro</i> em cepas de <i>P. falciparum</i> CQ-S (D6) e CQ-R (W-2) e seus compostos de referência.	41
Tabela 10 - Equipamentos utilizados nas Caracterizações das amostras.	50
Tabela 11 - Reagentes utilizados.....	51
Tabela 12 - Dados de RMN de ¹ H referentes a PCQ.....	60
Tabela 13 - Dados de RMN de ¹³ C (PCQ).	62
Tabela 14 - Dados de RMN de ¹ H (DAQ).....	64
Tabela 15 - Dados de RMN de ¹³ C (DAQ).	66
Tabela 16 - Dados de RMN de ¹ H (CEQ).	69
Tabela 17 - Dados de RMN de ¹³ C do composto CEQ.	70
Tabela 18 - Dados de RMN de ¹ H (GIQ).	72
Tabela 19 - Dados de RMN de ¹³ C do composto GIQ.	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTs	Terapias Combinadas à base de Artemisinina
ATR	Refletância Total Atenuada
CC ₅₀	Concentração citotóxica de 50%
CEQ	<i>N</i> -(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina
CI ₅₀	Concentração inibitória de 50%
CIM	Concentração inibitória mínima
CQ	Cloroquina
CQ-R	Cloroquina-resistente
CQ-S	Cloroquina-sensível
DAQ	<i>N</i> -(4-(dietilamino)but-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina
DC	4,7-Dicloroquinolina
GIQ	Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético
IS	Índice de seletividade
IR	Índice de resistência
IV	Infravermelho
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
ONU	Organização das Nações Unidas
PCQ	<i>N</i> -(prop-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina
REA	Relação estrutura-atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROS	Reactive Oxygen Species
SNC	Sistema Nervoso Central
SN _{AR}	Substituição Nucleofílica Aromática
VD	Vacúolo digestivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	A MALÁRIA	14
1.1.1	História Antiga	14
1.1.2	No Brasil.....	17
1.1.3	Ciclo do Parasito	19
1.1.4	Vetor.....	21
1.2	ANTIMALÁRICOS	22
1.2.1	Classificação.....	23
1.2.2	Derivados Quinolínicos	26
1.2.2.1	Mecanismo de Ação	28
1.2.2.2	Relação Estrutura-Atividade	31
1.2.3	Estudos recentes	35
1.2.3.1	Modificação da cadeia quinolínica e moléculas híbridas.....	35
1.2.4	Outras Atividades biológicas.....	42
1.3	Perspetivas de Combate a Malária	43
1.3.1	Vacinas	43
1.3.2	Novos Alvos terapêuticos.....	44
1.3.3	Metas da Organização Mundial da Saúde	45
2	JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO TRABALHO	45
2.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	45
2.2	MOTIVAÇÃO	46
3	OBJETIVOS	48
3.1	OBJETIVO GERAL	48
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
4	EXPERIMENTAL	49
4.1	INTRODUÇÃO	49

4.2	EQUIPAMENTOS	49
4.2.1	Preparo das Amostras para Análises	50
4.2.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	50
4.2.1.2	Espectroscopia Infravermelho-Visível (IV-Vis)	50
4.2.1.3	Análise do Ponto de Fusão	50
4.3	REAGENTES, SOLVENTES, GASES, VIDRARIAS E OUTROS MATERIAIS.	51
4.4	SÍNTESE DAS SUBSTÂNCIAS	52
4.4.1	Síntese da <i>N</i> -(prop-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina (PCQ).	52
4.4.2	Síntese da <i>N</i> -(4-(dietilamino)but-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina (DAQ).	53
4.4.3	Síntese da <i>N</i> -(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (CEQ).	54
4.4.4	Síntese do Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético (GIQ).....	55
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1	INTRODUÇÃO	56
5.2	SÍNTESE DE DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS	57
5.2.1	Caracterização da <i>N</i> -(prop-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina (PCQ).	60
5.2.2	Caracterização da <i>N</i> -(4-(dietilamino)but-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina (DAQ) ..	64
5.2.3	Caracterização da <i>N</i> -(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (CEQ).	68
5.2.4	Caracterização do Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético (GIQ).....	71
6	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	76
7	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	84

1 INTRODUÇÃO

A Malária é uma das principais doenças parasitárias do mundo. É responsável por uma grande morbidade e mortalidade entre os seres humanos, especialmente em países tropicais. Atualmente a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera um total de 104 países ou territórios como área de transmissão, sendo estimado que 3,4 bilhões de pessoas estão em risco de adoecerem. Em 2012, ocorreram cerca de 207 milhões de casos da doença e 627 000 mortes. Sendo que 80% dos casos e 90% das mortes ocorrem na África; e 77% dos casos de morte ocorrem em crianças com menos de 5 anos de idade (WHO, 2013).

No âmbito nacional, a Amazônia Legal é considerada uma área endêmica da doença com 99,7% dos casos notificados. Entre os anos de 2000 e 2011 estima-se um total de 422 858 casos por ano em todo o país. Mesmo que os casos venham diminuindo ao longo dos anos, ainda é muito elevado os índices de notificações registrados (BRASIL, 2013).

A doença é causada por cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*, dentre eles estão: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi*. A espécie que causa a doença na sua forma mais grave é o *P. falciparum* e a espécie que tem maior incidência no mundo é o *P. vivax*. Estes plasmódios têm dois tipos de hospedeiros: o homem (Ciclo Assexuado) e o mosquito fêmea do gênero *Anopheles* (Ciclo sexuado) (WHO, 2013).

Os fármacos utilizados no combate à malária são divididos pela classe química ou de acordo com a forma evolutiva do parasito, agindo em pontos chave do ciclo biológico. A primeira substância utilizada contra a doença foi retirada da casca de uma árvore peruana, que mais tarde foi isolado o composto denominado quinina. Em 1934 foi sintetizado o primeiro derivado aminoquinolínico, a cloroquina, que é utilizado até os dias de hoje (RANG et al., 2012; JENSEN; MEHLHORN, 2009).

O uso dessas substâncias está sendo cada vez mais limitado devido à resistência crescente apresentada por muitas cepas do parasito. O primeiro caso de *P. falciparum* resistente à cloroquina aconteceu em 1957. Esta resistência tem se espalhado por todo o mundo e já há parasitos resistentes a várias drogas (JENSEN; MEHLHORN, 2009).

Devido a essa resistência que certas espécies já adquiriram aos fármacos de uso corrente, faz-se necessário o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos ativos contra diferentes

cepas. É essencial melhorar a atividade antimalárica através da busca de novos candidatos a fármacos antimaláricos (FRANÇA et al., 2008).

Este trabalho visa à obtenção de novos derivados 4-aminoquinolínicos com potencial ação antimalárica através da síntese de novos análogos à cloroquina, além de análise de outras possíveis atividades biológicas.

1.1 A Malária

A Malária é uma doença infecciosa febril aguda acompanhada de calafrios, sudorese e cefaleia que ocorrem em padrões cíclicos de acordo com a espécie do parasito infectante. Os agentes etiológicos são protozoários da ordem *Haemosporidia*, família *Plasmodiidae* e gênero *Plasmodium*, onde as espécies são *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*, cada uma das quais difere na distribuição geográfica, a aparência microscópica, características clínicas e potencial para o desenvolvimento de resistência aos antimaláricos (WHO, 2013; KAUR et al., 2010; GRYZLO; KULING, 2014).

É transmitida através da picada da fêmea infectada do mosquito do gênero *Anopheles* e raramente é transmitida por transfusão de sangue ou compartilhamento de agulhas e seringas. Mais raro ainda é a transmissão congênita e não há transmissão direta (pessoa-pessoa) (BRASIL, 2008).

As espécies *P. falciparum* e *P. vivax* são, de longe, as mais importantes em todo o mundo. O *P. falciparum* é a espécie que causa a mais grave mortalidade e morbidade e é predominante no continente africano. O *P. vivax* tem uma ampla distribuição no mundo, visto que consegue reproduzir-se no mosquito vetor em lugares com clima frio e em altitudes elevadas. Além de possuir uma fase dormente no fígado (hipnozoíto) que lhe permite sobreviver em tempos em que o mosquito vetor não está presente para continuar a transmissão (WHO, 2013).

1.1.1 História Antiga

Os primeiros vestígios de descrição da Malária estão em escritos religiosos e médicos da antiguidade (A exemplo o *Nei Ching* - O Cânon da medicina chinesa) que relacionavam algumas febres sazonais como punição divina (FMUSP, 2013).

Hipócrates, na Grécia do século V a.C, foi o primeiro a descartar superstições, relacionando as doenças febris com a sazonalidade e os locais frequentados pelos doentes, e a descrever o quadro clínico e complicações da Malária, atribuindo a tais sintomas à proximidade dos corpos d'água. No tratado médico sânscrito (*Susruta*), os sintomas da febre da malária foram descritos e atribuídos às picadas de certos insetos. Além disso, uma série de escritores romanos atribuíram a malária às regiões dos pântanos (BRUCE-CHWATT, 1988; CARTER, 2002; FMUSP, 2013).

No século II a.C., na China, a planta Qinghao (*Artemisia annua*) foi descrita no tratado médico encontrado no Mawangdui Tomb. O composto ativo do Qinghao, Artemisinina, foi isolado por cientistas chineses em 1971. Hoje é um dos antimaláricos mais potentes e eficazes em combinação com outros medicamentos (RENSLO, 2013).

No século XVII, após a chegada ao novo mundo, os missionários jesuítas espanhóis aprenderam com tribos indígenas sobre uma casca medicinal utilizada para o tratamento de febres. A condessa de Chinchón, a esposa do vice-rei do Peru, foi curada de sua febre com a casca da árvore que era chamada de casca peruana (Quina), que passou a se chamar de Cinchona por causa da condessa. O medicamento a partir da casca é agora conhecido como quinina. Junto com Artemisina, a quinina é um dos antimaláricos mais eficazes disponíveis hoje (COX, 2010).

Em 1880 o cirurgião do exército francês Charles Louis Alphonse Laveran foi o primeiro a notar parasitos no sangue de um paciente que sofria de malária. Laveran recebeu o Prêmio Nobel em 1907 pela descoberta. Em 1886, o italiano Camillo Golgi concluiu que havia pelo menos duas formas da doença, uma com periodicidade terçã (febre a cada dois dias) e outra com periodicidade quartã (febre a cada três dias). Ele também observou que essa febre coincidia com a ruptura e a liberação dos merozoítos na corrente sanguínea (COX, 2010).

As espécies *P. vivax* e *P. malariae* foram descritas pela primeira vez em 1890 pelos pesquisadores italianos Giovanni Batista Grassi e Raimondo Filetti. Já Laveran acreditava que havia apenas uma espécie, *Oscillaria malariae*. William H. Welch, em 1897 nomeou o parasita da malária terçã maligna como *P. falciparum*, um nome que, por sua difusão na literatura, não foi possível ser mudado para o nome dado por Laveran. Em 1922, John William Watson Stephens descreveu o quarto parasito da malária humana, o *P. ovale*. Por fim, o *P. knowlesi* foi descrito pela primeira vez por Robert Knowles e Biraj Mohan Das Gupta em 1931 em um macaco de cauda comprida. A primeira infecção humana documentada com *P. knowlesi* foi em 1965 (COX, 2010).

A descoberta da transmissão de parasitos da malária de pacientes infectados por mosquitos foi feita pelo oficial britânico Ronald Ross em 1897. Ross mostrou que os mosquitos poderiam transmitir parasitos da malária de pássaro para pássaro, exigindo assim, um ciclo esporogônico (ciclo de desenvolvimento do parasita no mosquito). Isso elucidou o problema da transmissão da malária. Por sua descoberta, Ross foi premiado com o prêmio Nobel em 1902 (KNELL, 1991; DOBSON, 1999).

A descoberta da transmissão do parasito da malária – *Plasmodium* – em humanos ocorreu por uma equipe de pesquisadores italianos liderados por Giovanni Batista Grassi, em 1898. Eles puseram mosquitos *Anopheles claviger* para se alimentarem de pacientes com malária; infectados após a alimentação, foram postos para se alimentarem de voluntários e os mesmos desenvolveram a doença (CAPANA, 2008).

Os mecanismos de controle da doença foram estabelecidos principalmente em campos de guerra e em grandes construções como hidroelétricas e o canal do Panamá. Devido ao grande número de trabalhadores que adoeciam, os oficiais se empenhavam em criar estratégias de combate a doença, como o controle de mosquitos e o desenvolvimento de medicamentos (MANZALI DE SÁ, 2011).

A cloroquina foi descoberta em 1934 pelo alemão Hans Andersag, pesquisador da Bayer. A nova substância foi chamada de Resochin[®]. Depois de uma série de lapsos e confusões provocadas durante a guerra, em 1946, cientistas britânicos e norte-americanos reconheceram e estabeleceram a cloroquina como um antimalárico eficaz e seguro (JENSEN; MEHLHORN, 2009).

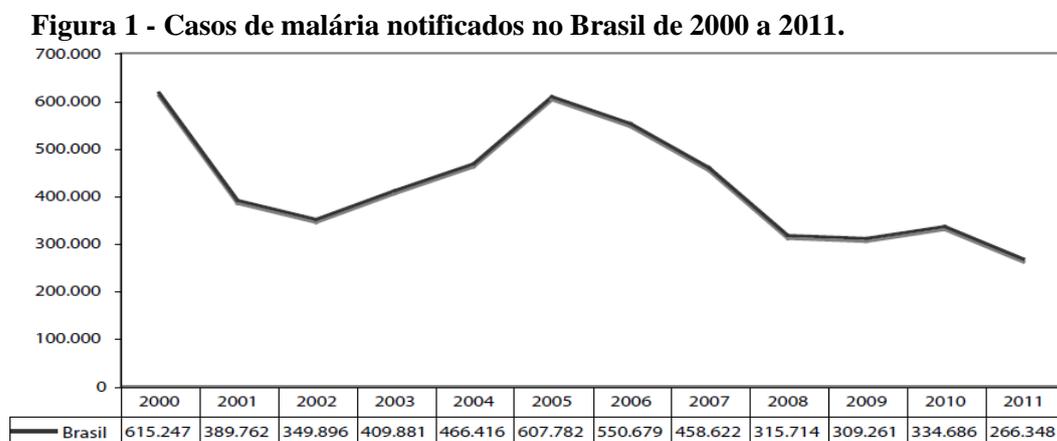
Em 1955, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou à Assembleia Mundial da Saúde uma proposta para a erradicação da Malária no mundo. Os esforços para erradicação começaram focados na pulverização de casas com inseticidas de ação residual, no tratamento antimalárico e na vigilância. A estratégia de controle seria realizado em 4 etapas sucessivas: preparação, ataque, consolidação e manutenção. Houve eliminação em países de clima temperado e transmissão sazonal da doença. Países como Índia e Sri Lanka tiveram uma significativa redução no número de casos, mas, após o fim do controle, seus índices aumentaram. Outras nações não tiveram progresso na erradicação, e outras foram excluídos completamente da campanha de erradicação (grande parte da África subsaariana). A resistência às drogas, resistência generalizada aos inseticidas disponíveis, guerras e movimentos populacionais maciços, dificuldade na obtenção de fundos de sustento de países doadores e falta

de participação da comunidade fez a manutenção do esforço, a longo prazo, insustentável (CDC, 2012).

A campanha de erradicação foi abandonada. A mais atual meta Nacional de Prevenção e Programas de Controle de Malária e a maioria das atividades realizadas em países endêmicos é redução do número de casos clínicos e de mortes relacionados com a doença. Para reduzir a transmissão para um nível em que já não é um problema de saúde pública, esse é o objetivo do que é chamado "controle" da malária (MANZALI DE SÁ, 2011).

1.1.2 No Brasil

No Brasil, a malária é predominante na região Amazônica, constituída pelos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, perfazendo um total de 807 municípios, sendo considerada uma área endêmica com 99,7% dos casos do país entre 2000 e 2011. Nesse período, a rede de diagnóstico de malária realizou mais de 2 milhões de exames ao ano, sendo notificada uma média de 422.858 casos por ano (Figura 1) (BRASIL, 2013).

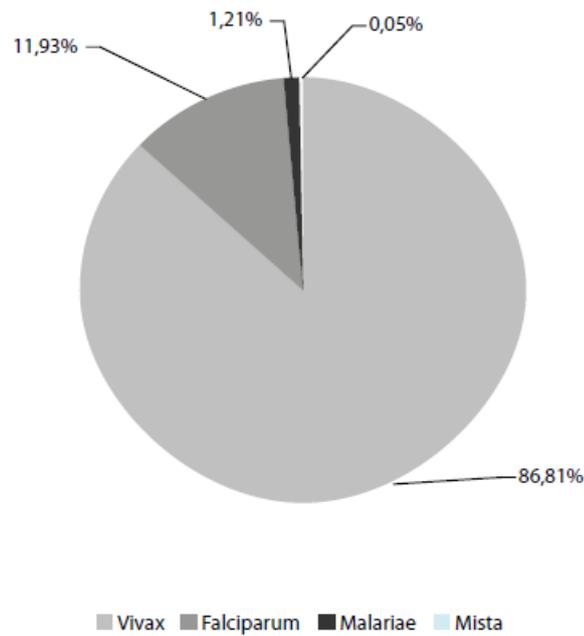


Fonte: Brasil, 2013

Entre as causas para essa imensa transmissão estão, principalmente a intensa e desordenada ocupação das periferias das grandes cidades da Região Amazônica, o desmatamento para extração de madeira, criação de gado, agricultura e assentamentos, atividades não autorizadas pelos órgãos competentes, além do aumento dos criadouros do mosquito como os tanques construídos em quintais domiciliares na periferia das cidades para a piscicultura, atividade em pleno desenvolvimento na região (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010).

As espécies de parasitos predominantes no país são três: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* (Figura 2). As infecções causadas por *P. vivax* são predominantes (WHO, 2013; BRASIL, 2013).

Figura 2 - Casos de malária notificados, por espécie, na Região Amazônica em 2011.



Fonte: BRASIL, 2013.

Nos estados fora da Amazônia, os casos são notificados principalmente em viajantes vindos de áreas endêmicas. A tabela 1 mostra as notificações em estados fora da Amazônia Legal.

Tabela 1 - Casos confirmados segundo o estado. Notificações em 2012.

(Continua)

UF Notificação	Casos Confirmados
Piauí	71
Ceara	30
Rio Grande do Norte	22
Paraíba	9
Pernambuco	20
Alagoas	7
Sergipe	6
Bahia	20

Tabela 1 - Casos confirmados segundo o estado. Notificações em 2012.

(Conclusão)	
UF Notificação	Casos Confirmados
Minas Gerais	107
Espirito Santo	52
Rio de Janeiro	129
São Paulo	190
Paraná	59
Santa Catarina	43
Rio Grande do Sul	17
Mato Grosso do Sul	26
Goiás	81
Distrito Federal	27
Total	916

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS, 2014.

1.1.3 Ciclo do Parasito

O ciclo do parasito (Figura 3) se dá através de dois hospedeiros: no mosquito fêmea do gênero *Anopheles* (hospedeiro invertebrado / Definitivo) e nos seres humanos (hospedeiros vertebrados / Intermediário). As formas evolutivas dos parasitos são: esporozoítos, trofozoítos, esquizontes, merozoítos, gametócitos, microgametas, macrogametas, oocineto e oocisto (NEVES et al., 2011).

Durante o repasto sanguíneo, a fêmea do mosquito anofelino ingere as formas sanguíneas do parasito, mas somente os gametócitos são capazes de evoluir no inseto (ciclo sexuado ou esporogônico). No intestino do inseto se dá o processo de gametogênese (gametócitos se diferenciam em gametas extracelulares), o gametócito feminino transforma-se em macrogameta e o gametócito masculino, por extrafagelação, dá origem aos microgametas. Um microgameta fecundará um macrogameta dando origem ao ovo ou zigoto (oocineto), que por sua vez passa ao intestino médio e se encista na parede e começa o processo de divisão esporogônica, onde as formas de esporozoítos serão liberadas por todo o inseto até chegar as células das glândulas salivares. Estes esporozoítos atingirão o canal central da glândula e ingressarão no ducto salivar para serem injetados no hospedeiro vertebrado, junto com a saliva durante o repasto sanguíneo (CUNICO et al., 2008).

A infecção malárica inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados nos humanos pelo inseto vetor, durante o repasto sanguíneo. Os esporozoítos vão até os hepatócitos onde formarão o vacúolo parasitóforo (apenas nestas células ocorre o desenvolvimento do parasito); chegando no hepatócito os trofozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocítico.

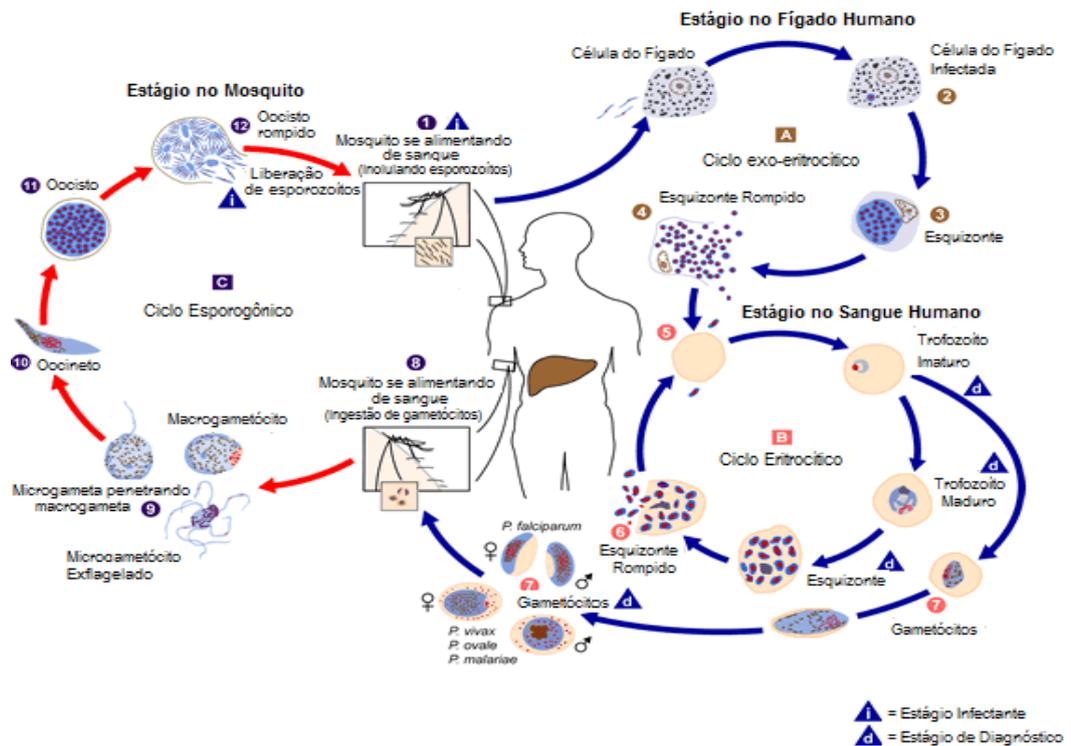
Estes se multiplicam por reprodução sexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e, posteriormente, a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos (essa fase é denominada de eritrocítica) (GRYZLO; KULING, 2014; CUNICO et al., 2008).

O desenvolvimento nas células do fígado requer, aproximadamente, uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo por isso denominadas hipnozoítos (o grego hypnos, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas tardias da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax*. As recaídas são, portanto, ciclos pré-eritrocíticos e eritrocíticos consequentes da esquizogonia tardia de parasitos dormentes no interior dos hepatócitos (CUNICO et al., 2008).

O ciclo eritrocítico se inicia quando merozoítos tissulares, vindos do processo de esquizogonia, infectam os eritrócitos. Essa interação dos merozoítos com os eritrócitos envolve o reconhecimento por receptores específicos. Exemplos desses receptores são as glicoforinas (glicoproteína presente em hemácias) reconhecidas pelo *P. falciparum*, e a glicoproteína do grupo sanguíneo Duffy, essencial no reconhecimento pelo *P. vivax*. O ciclo sanguíneo se repete sucessivas vezes, a cada 48 horas, nas infecções pelo *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*, e a cada 72 horas, nas infecções pelo *P. malariae*. Os trofozoítos e esquizontes sanguíneos usam como fonte de nutrição a hemoglobina, embora sejam necessários alguns outros componentes metabólicos advindos do plasma, tais como a glicose, metionina, biotina, certas purinas e pirimidinas, fosfato e ácido paraminobenzoico (PABA) (FRANÇA et al., 2008).

A digestão da hemoglobina ocorre dentro do vacúolo digestivo (VD) no parasito, formando um cristal insolúvel chamado de pigmento malárico ou hemozoína, que consiste de monômeros ou dímeros de ferriprotoporfirina IX (heme), metemoglobina e proteínas plasmodiais. Após o término da esquizogonia e o rompimento das hemácias parasitadas, o pigmento malárico acumulado no citoplasma do eritrócito é liberado no plasma e, posteriormente, fagocitado pelas células de Kupffer no fígado ou pelos macrófagos do baço e de outros órgãos (NEVES et al., 2011).

Figura 3 - Ciclo biológico do parasito nos dois hospedeiros.



Fonte: Adaptado de CDC, 2012.

O desenvolvimento intraeritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com consequente formação de merozoítos que invadirão novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sanguíneos, ocorre a diferenciação em estágios sexuais, os gametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, dando origem aos esporozoítos (NEVES et al., 2011; SALAS et al., 2013; CDC, 2012).

1.1.4 Vetor

A Malária é transmitida entre humanos pelo mosquito fêmea do gênero *Anopheles*, vetor (hospedeiro invertebrado). Existem aproximadamente 430 espécies de mosquitos deste gênero distribuídos por todo o mundo, exceto na Antártida. Mas apenas de 30 a 40 espécies são capazes de transmitir a doença, são vetores naturais (Figura 4). A infecção é transmitida por diferentes espécies de anofelinos a depender da região e do ambiente (CDC, 2012).

O mosquito se alimenta de sangue para realizar a produção de ovos. E essa alimentação é o elo entre os humanos e o mosquito. O êxito do desenvolvimento do parasito no mosquito é dependente de vários fatores, dentre eles, a temperatura e a umidade. Quanto maior a

temperatura, mais rápido é o desenvolvimento do parasito no mosquito. E diferentemente dos humanos, os mosquitos não são comprometidos com a presença do parasito (FRANÇA et al., 2008; CDC, 2012).

No Brasil as espécies majoritárias de anofelinos são *A. darlingi*, *A. albitalarsis* e *A. aquasalis*, que tem hábitos alimentares nos horários crepúsculos e, em algumas regiões da Amazônia, podem apresentar-se com hábitos alimentares noturnos, picando todas as horas da noite (WHO, 2013; BRASIL, 2008).

Figura 4 - Mosquito do gênero *Anopheles*.



Fonte: CDC, 2012.

1.2 Antimaláricos

Os medicamentos antimaláricos são usados para profilaxia da malária, supressão e tratamento das manifestações clínicas, além da prevenção de recorrência. Estes fármacos são planejados para interferir em etapas específicas do ciclo de vida do plasmódio. Mas, devido ao aparecimento de agentes patógenos resistentes às drogas em regiões em que a doença é endêmica, esforços são precisos para o desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais ativos e menos tóxicos (NEVES et al., 2011; MANZALI DE SÁ, 2011).

Os estágios sanguíneos assexuados são alvos terapêuticos, especialmente, nas infecções pelo *P. falciparum*, em que parasitos nos estágios trofozoíto e esquizontes podem invadir outros órgãos, a exemplo do sistema nervoso central (SNC), levando à complicações graves da doença. O estágio hepático também tem importância no que diz respeito a evitar recidivas da doença. Já os fármacos que agem impedindo a formação de gametócitos são usados no impedimento da transmissão da doença (BRASIL, 2009).

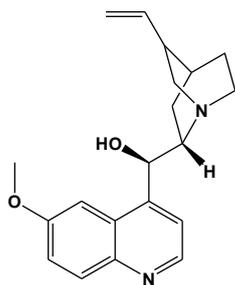
1.2.1 Classificação

Os medicamentos antimaláricos são classificados tanto pelo seu grupo químico como pelo seu alvo no ciclo biológico do parasito. Quimicamente, os antimaláricos são divididos em: Quinolina-metanóis (quinina, mefloquina), 4-aminoquinolinas (cloroquina e amodiaquina), 8-aminoquinolinas (primaquina), lactona sesquiterpênica (derivados da artemisinina), Naftoquinonas (atovaquona), Fenantreno-metanóis (Halofantrina), Antifolatos (Sulfonamidas e sulfonas- antifolato (tipo I) e Pirimetamina e proguanil (tipo II)) e Antibióticos (tetraciclina, doxiciclina e clindamicina). Na figura 5 são mostradas as classes e suas respectivas estruturas (RANG et al., 2012).

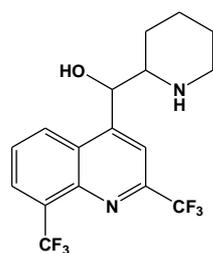
Figura 5 - Estruturas das classes de antimaláricos.

(Continua)

QUINOLINA METANÓIS

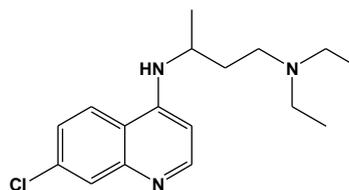


Quinina

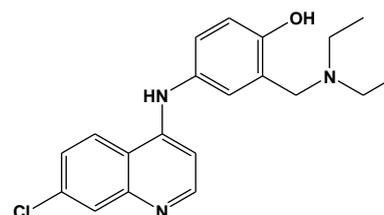


Mefloquina

4-AMINOQUINOLINAS



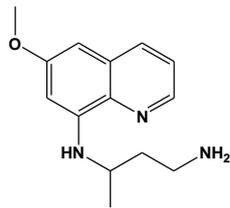
Cloroquina



Amodiaquina

Figura 5 - Estruturas das classes de antimaláricos.

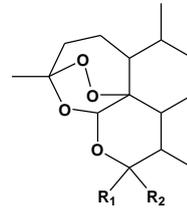
8-AMINOQUINOLINAS



Primaquina

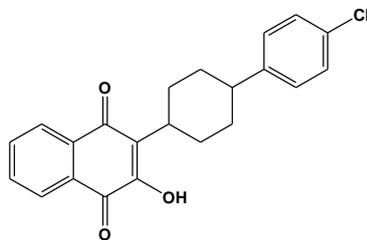
(Conclusão)

ENDOPERÓXIDOS



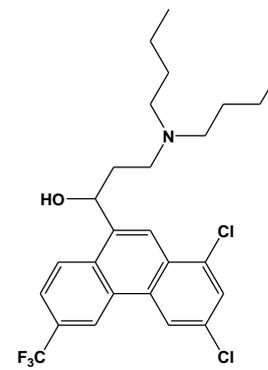
Artemisininas
(Múltiplas configurações)

NAFTOQUINONA



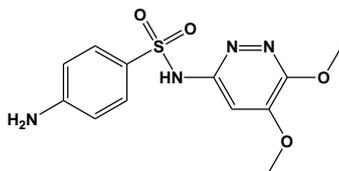
Atovaquona

FENANTRENO-METANÓIS



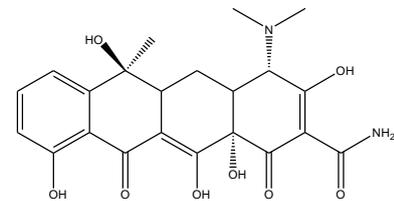
Halofantrina

ANTIFOLATOS

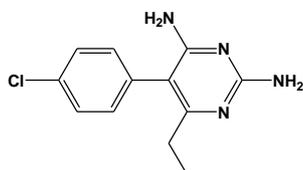


Sulfadoxina

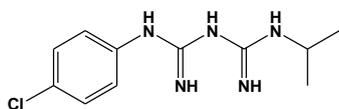
ANTIBIÓTICOS



Tetraciclina



Pirimetamina

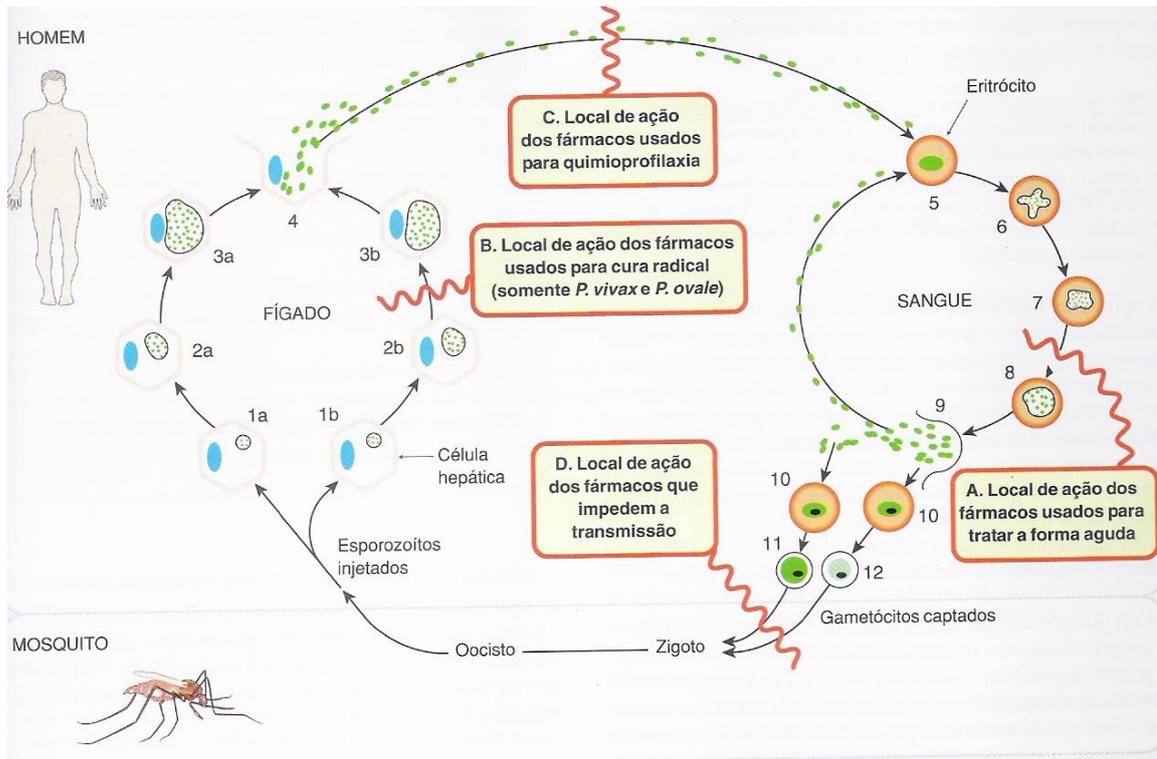


Proguanil

Quanto ao alvo no ciclo biológico (Figura 6) do parasito, os antimaláricos são classificados em:

- Esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticida: Aquelas que atuam sobre o ciclo esquizogônico hepático, destruindo os parasitos durante o ciclo pré-eritrocítico, interrompendo a fase sanguínea e, portanto, as manifestações clínicas da doença. São aplicados na fase pré-latente da infecção natural pelo *P. vivax*. Impedem recaídas e são chamados de antirrecidivantes. São exemplos: primaquina e doxiciclina (no *P. falciparum*).
- Esquizonticidas sanguíneos: Exercem ação sobre os parasitos durante o ciclo esquizogônico eritrocítico, promovendo a cura clínica da doença. São exemplos: cloroquina, doxiciclina e derivados de artemisinina.
- Gametocitocidas: Sua ação se dá pela destruição dos macro e microgametócitos na circulação sanguínea. Os esquizonticidas sanguíneos eliminam os gametócitos de *P. vivax* e *P. malariae*, mas não são eficazes contra o *P. falciparum*. São exemplos: cloroquina e primaquina (para todas as espécies).
- Ação esporonticida: Drogas que atuam sobre os gametócitos sem destruí-los, mas impedindo que possam evoluir a esporozoítos no estômago do mosquito (RANG et al., 2012; MS, 2001)

Figura 6 - Locais de ação dos fármacos antimaláricos.



Fonte: RANG et al., 2012.

A escolha do medicamento mais eficaz dependerá de alguns fatores, tais como: o grau da infecção, presença de gestação, a idade, espécie do plasmódio, gravidade do caso, história de exposição anterior à infecção e susceptibilidade dos parasitos aos antimaláricos convencionais (MS, 2001).

1.2.2 Derivados Quinolínicos

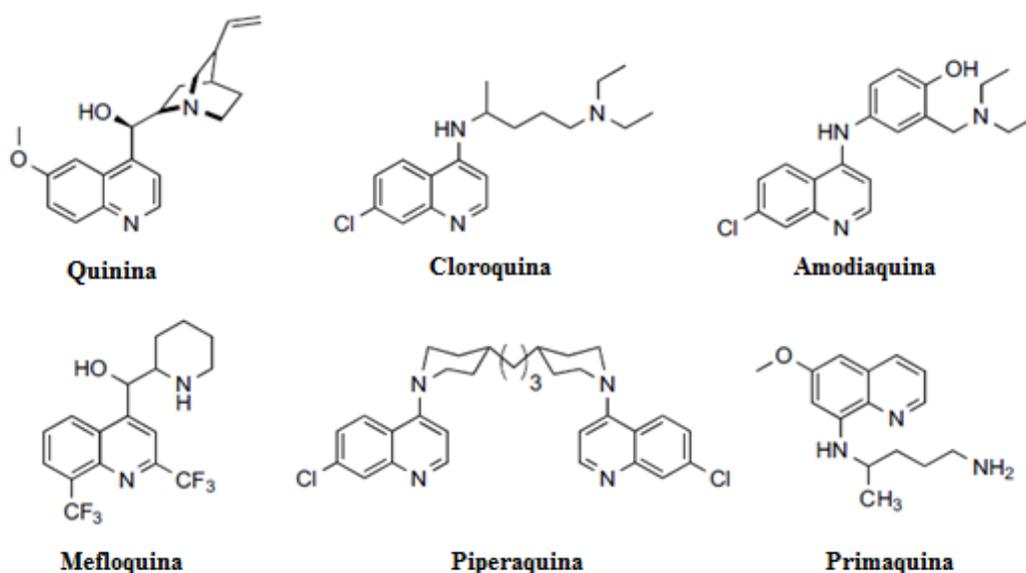
As quinolinas são historicamente as drogas antimaláricas mais importantes já utilizadas. O núcleo quinolínicos é prevalente em uma série de compostos farmacologicamente ativos sintéticos e naturais. A importância global da malária, limitações no controle do mosquito vetor e a falta de uma vacina eficaz, torna o desenvolvimento de novos fármacos a principal estratégia utilizada para o controle da doença. (BOECHAT et al., 2014; KUAR et al., 2010)

Um dos mais antigos agentes antimaláricos, a quinina, é um alcaloide retirado da casca da planta pertencente a gênero *Cinchona* sp. Pouco tempo depois de sua descoberta, a demanda e uso da quinina rapidamente espalharam-se pela Europa, América do Norte e Ásia. Até metade do século XX, a quinina era o principal quimioterápico utilizado no combate à malária. Mas

seu uso só foi reduzido em função da sua alta toxicidade e do surgimento de cepas de *P. falciparum* resistentes, mas sua importância voltou a aumentar em função do surgimento de resistência aos outros fármacos (FRANÇA et al., 2008).

A estrutura da quinina foi usada como base para o desenvolvimento de novos antimaláricos, resultando na síntese de muitas aminoquinolinas e amino-álcoois relacionados, incluindo cloroquina, amodiaquina, mefloquina e piperaquina (Figura 7) (GRYZLO; KULIG, 2014).

Figura 7 - Estrutura da quinina e dos derivados antimaláricos da quinina: cloroquina, amodiaquina, mefloquina, piperaquina e primaquina.



Fonte: Adaptado de GRYZLO; KULIG, 2014.

Foi em 1934, na busca por novos agentes antimaláricos, que o pesquisador Hans Andersag (Figura 8), que trabalhava no laboratório de pesquisa por novos quimioterápicos, sintetizou pela primeira vez a 4-aminoquinolína (mais tarde chamado de cloroquina (CQ) por americanos), que recebeu o nome de Resochin[®] no mesmo ano. Na figura 8 são mostradas as primeiras embalagens dos produtos comercializados. Mas, por ser considerado tóxico, foi abandonado e, apenas em 1941, quando testes clínicos mais avançados foram feitos, finalmente foi considerada segura para o uso contra a malária (JENSEN; MEHLHORN, 2009).

A CQ foi amplamente utilizada durante décadas no tratamento e profilaxia de todos os tipos de malária, devido a sua alta eficácia contra as formas sanguíneas do parasito, associada à sua baixa toxicidade e seu baixo custo. Mas, devido a sua rápida difusão, em pouco mais de uma década já havia casos de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Ela não é mais utilizada isoladamente para tratar pacientes com *P. falciparum*, devido a essa resistência e também aos casos de resistência por *P. vivax* (GORKA et al., 2013; MANZALI DE SÁ, 2011; ROSENTHAL, 2003; BOECHAT et al., 2014).

Figura 8 - À esquerda estão as mais antigas embalagens do Resochin e um antigo anúncio do medicamento; à direita a fotografia de Hans Andersag, o descobridor da cloroquina.



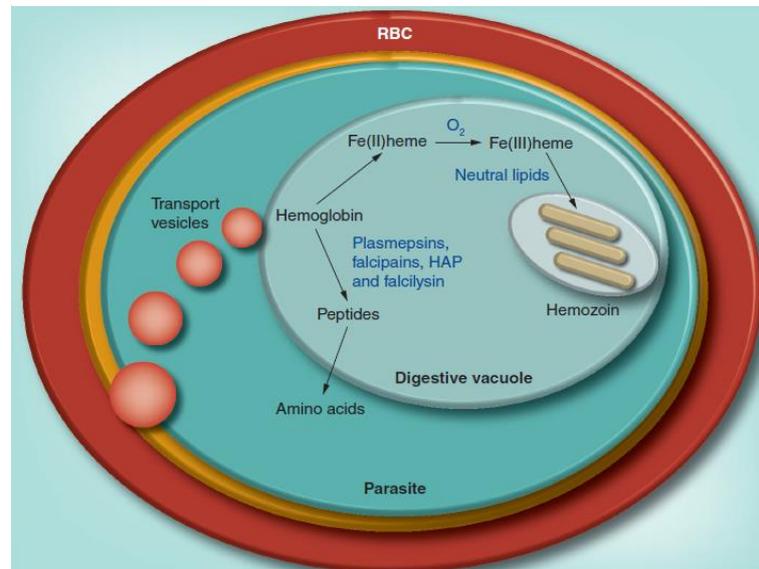
Fonte: Jensen; Mehlhorn, 2009.

1.2.2.1 Mecanismo de Ação

Para sobreviver, os merozoítos invadem as hemácias e se valem da digestão da hemoglobina (60-80% da hemoglobina disponível), que se dá dentro do vacúolo digestivo do parasito (VD). Esse processo de digestão é mediado por uma série de enzimas, podendo se destacar as plasmepsinas e as falcipainas. A hemoglobina é quebrada em sua porção protéica, utilizada como fonte de aminoácidos, e na porção heme, chamada de ferriprotoporfirina IX (FP IX), que fica livre, um grupo reativo e formador de espécies reativas de oxigênio (ROS-Reactive Oxygen species), que atacam a membrana celular do parasito (Figura 9) (GORKA et al., 2013; GILDENHUYS et al., 2013).

Os radicais livres formados são responsáveis por gerar modificações estruturais irreversíveis (oxidam biomoléculas, proteínas, DNA e os lipídios), levando assim a perda de função biológica e, conseqüentemente, inviabilizando a sobrevivência do parasito (RADFAR et al., 2008).

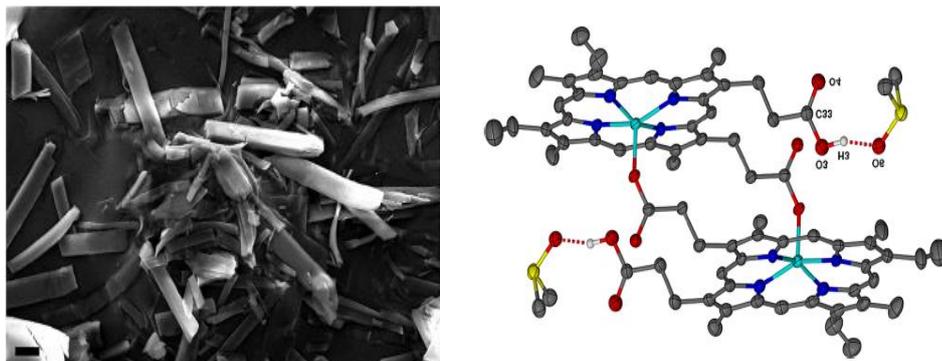
Figura 9 - Representação esquemática do processo de degradação da hemoglobina e formação hemozoína em *Plasmodium falciparum*.



Fonte: EGAN; KUTER. 2013.

Para escapar da toxicidade do grupo heme, o plasmódio faz o processo de detoxificação do grupo heme através da polimerização desse grupo, formando os cristais de hemozoína, essencial na manutenção do equilíbrio e, assim, disponibilizando mais espaço dentro do eritrócito para o crescimento dos parasitos. O processo de formação da hemozoína pode ser mediado por enzimas, tais como a heme polimerase, ou ocorrer espontaneamente em um processo autocatalítico, em que a PF IX é convertida em β -hematina, uma ferriprotoporfirina onde ocorre oxidação do átomo de ferro (II) a ferro (III). A figura 10 apresenta uma imagem de microscopia dos microcristais de hemozoína e um dímero de Fe(III)PPIX (GINSBURG et al., 1999; EGAN, 2007; GINSBURG et al., 1999).

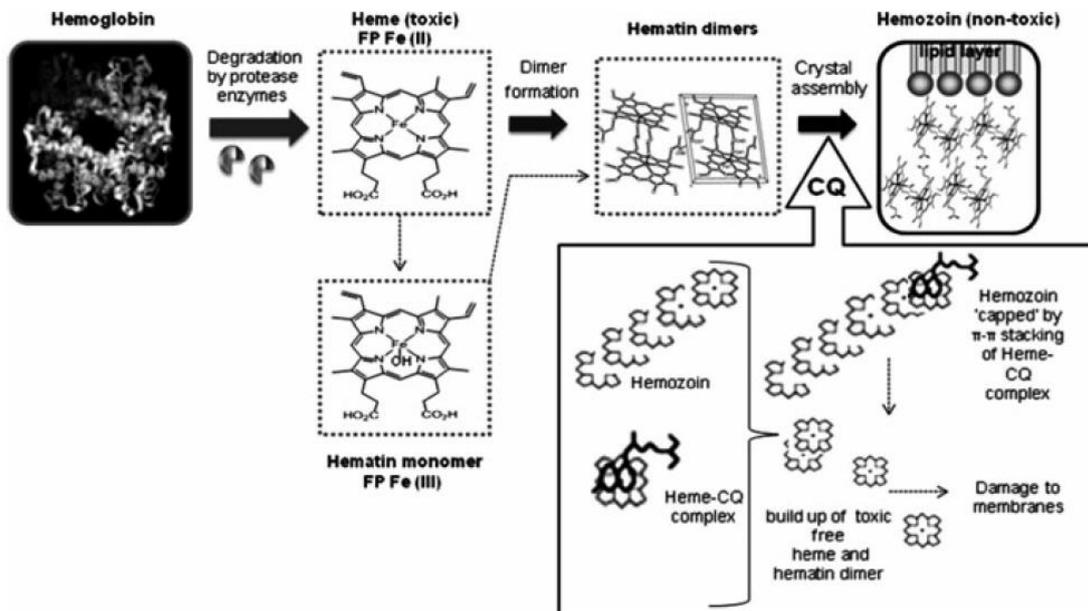
Figura 10 - Cristais de hemozoína e um dímero de Fe(III)PPIX ou β -hematina.



Fonte: GILDENHYS et al., 2013

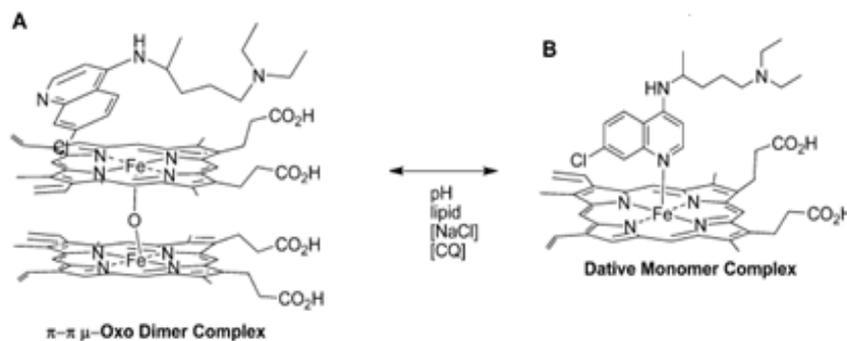
Apesar da cloroquina ser utilizada a mais de 50 anos, o seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. O mecanismo mais aceito para a CQ é via a formação de um complexo entre a CQ e o grupo heme, através de interações do tipo π - π stacking, impedindo a interação dos grupos heme (polimerização). Dessa forma, a geração dos cristais de hemozoína é inibida (Figura 11 e 12)(GILDENHUYS et al., 2013; O'NEILL et al., 2012).

Figura 11 - Mecanismo de ação dos derivados quinolínicos.



Fonte: O'NEILL et al., 2012.

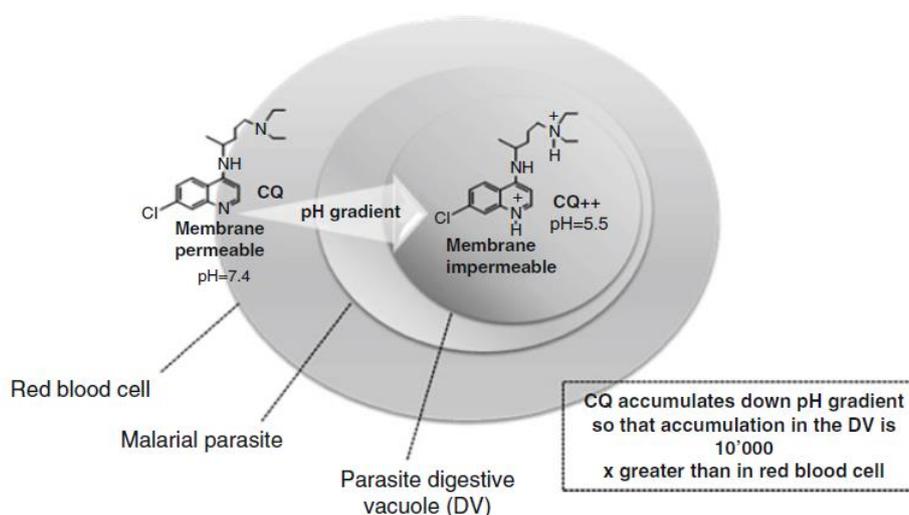
Figura 12 - Complexo formado entre a CQ e FPIX e os parâmetros que governam seu equilíbrio em solução: (A) Complexo dímero μ -oxo π - π estabilizado; (B) Complexo monomérico dativo estabilizado via coordenação entre o quinolinil N e Fe.



Fonte: Adaptado de GORKA et al., 2013

Há evidências que a CQ age também ao se acumular no VD do parasito (Figura 13). Em pH fisiológico, a CQ e seus derivados são bases fracas e encontram-se desprotonados, podendo atravessar livremente as membranas celulares. Mas ao entrarem no VD, onde o pH do meio é ácido (pH 5,5), tornam-se protonados, não sendo mais capazes de atravessar a membrana plasmática do parasito (MANOHAR et al., 2014; BRAY et al., 2005).

Figura 13 - Aprisionamento Iônico, difusão da CQ devido ao gradiente de pH conduz a um aumento da concentração de CQ no VD.



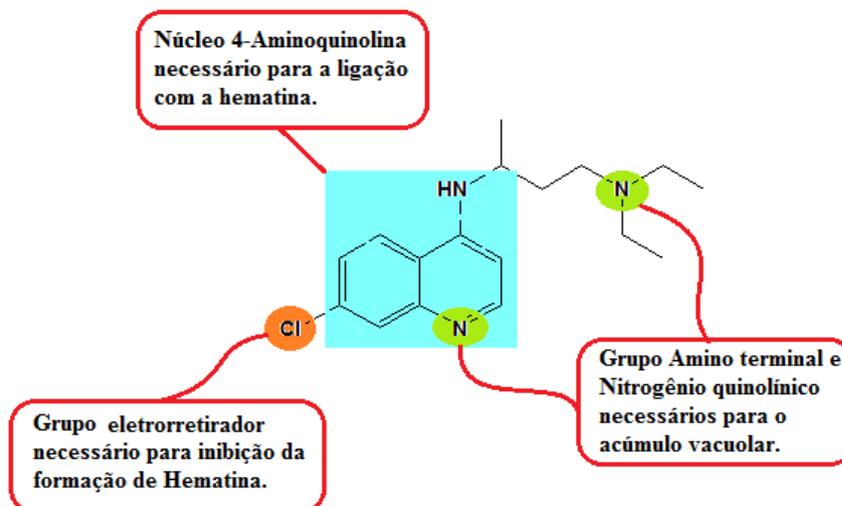
Fonte: O'NEILL et al., 2012.

1.2.2.2 Relação Estrutura-Atividade

O estudo da relação estrutura-atividade (REA) feito por (EGAN et al., 2000) levantou três aspectos importantes da estrutura da cloroquina, são eles: o núcleo 4-aminoquinolínico - fornece um modelo de complexante com o FP IX Fe (III), mas não é suficiente para a inibição da formação de hemozoína; a introdução do grupo 7-cloro - é responsável pela inibição da formação de hemozoína, mas provavelmente tem pouca influência sobre a força de associação com ferriprotoporfirina IX (FPIX Fe (III)); e a cadeia lateral de aminoalquil - uma exigência para atividade antiplasmodial forte, pois provavelmente auxilia no acúmulo da droga no VD e parece aumentar a força de associação com o FP IX Fe (III), mas isso não parece ser essencial para a sua atividade.

Na figura 14 estão resumidos os pontos chaves para a atividade biológica da cloroquina.

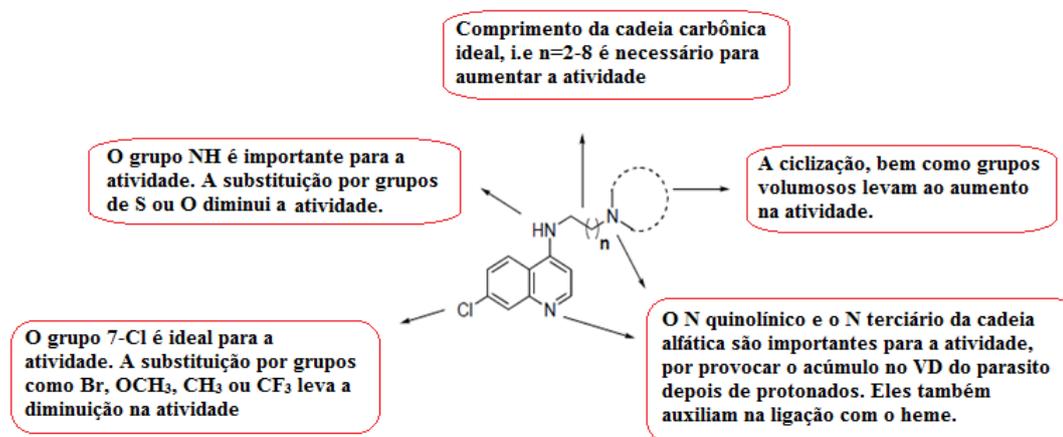
Figura 14 - Relação estrutura-atividade da cloroquina.



Fonte: Autora, 2014.

Estudos recentes confirmam estes pontos e acrescentam nos aspectos da relação estrutura-atividade em 4-aminoquinolinas, sugerindo que os grupos 7-cloro e 4-amino do núcleo quinolínico são essenciais para a atividade antimalárica. Estes dois grupos são críticos para a inibição da formação da hemozoína e ajudam no acúmulo da droga no VD do parasito. A substituição do grupo 7-cloro por grupos eletrodoadores (NH_2 , OH , OCH_3 e CH_3) ou eletrorretiradores (CF_3 e NO_2) reduz a atividade antimalárica do 4-aminoquinolínico resultante, sugerindo que este grupo é importante para a atividade de 4-aminoquinolinas. A subestrutura 4-Aminopiridina da 4-aminoquinolína é essencial, pois ajuda na ligação com o heme. A presença da cadeia lateral aminoalquil é necessária e dados experimentais mostram que tanto o encurtamento (2-3 átomos de carbono) como o alongamento (10-12 átomos de carbono) da cadeia lateral em CQ levam os compostos com atividade antimalárica mantida contra cepas resistentes à CQ de *P. falciparum*. A substituição do grupo dietil por um grupo tert-butil (grupo metabolicamente estável), bem como a substituição por grupos funcionais heterocíclica, tais como piperidil, pirrolidinil e morfolinil, levou a um aumento da atividade antimalárica (Figura 15) (MANOHAR et al., 2014).

Figura 15 - Relação estrutura-atividade de derivados aminoquinolínicos.



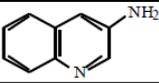
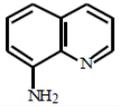
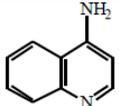
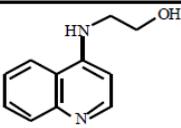
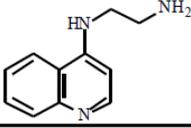
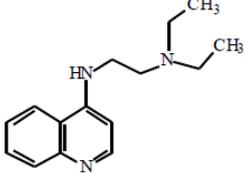
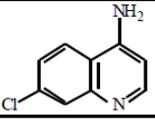
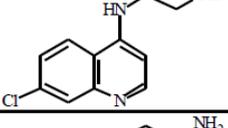
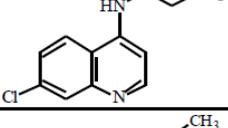
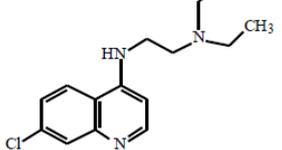
Fonte: Adaptado de MANOHAR et al., 2014

Estes resultados fornecem um conjunto de diretrizes empíricas para concepção de novos 4-aminoquinolinas com potencial atividade antiplasmodíca.

Estes dados confirmam um estudo anterior realizado por (EGAN, 2001). Neste trabalho, variações estruturais de substâncias 4-aminoquinolínicas (Figura 16), compostos que não apresentam o grupo 7-cloro, não conseguiram associar-se com a hematina e, por consequência, não conseguiram inibir a formação da β -hematina, não apresentando atividade antimalárica. Já em substâncias em que faltava o grupo amino terminal mais uma vez não houve nenhuma atividade antiplasmodíca. Aminoquinolinas que têm somente o grupo amino terminal ou apenas o 7-cloro (grupo eletroretirador) exibem uma atividade antimalárica fraca. Mas os compostos que apresentam as duas características apresentam uma forte atividade antimalárica.

A estrutura da cadeia lateral aminoalquila não parece desempenhar um papel importante em qualquer destes processos de formação da hemozoína ou degradação da β -hematina. Por outro lado, há fortes indícios de que mudança estrutural significativa na cadeia lateral, alterando seu comprimento ou introduzindo elementos estruturais inéditos, como, por exemplo um metal de transição, possa contornar a resistência à cloroquina (EGAN, 2001).

Figura 16 - Associação a hematina, inibição da formação de β -hematina, Presença de grupo amino básico e atividades antiplasmodiais para a Seleção de Aminoquinolinas.

Compound	Log K ^b	Inhibition of β -haematin	Presence of basic amino group	IC ₅₀ / nM ^c
	_d	-	-	> 10 000
	_d	-	-	> 10 000
	4.49 \pm 0.01	-	-	> 10 000
	4.18 \pm 0.03	-	-	> 10 000
	4.59 \pm 0.04	-	+	4 700 \pm 800
	4.75 \pm 0.02	-	+	799 \pm 404
	4.43 \pm 0.01	+	-	3 800 \pm 500
	4.66 \pm 0.02	+	-	5070 \pm 80
	4.928 \pm 0.003	+	+	92 \pm 12
	5.81 \pm 0.01	+	+	49 \pm 14

^afrom reference 54, ^bin 40 % aqueous-DMSO, pH 7.5, 25 °C, ^cversus chloroquine sensitive D10 strain (IC₅₀ for chloroquine = 38 \pm 14 nM), ^dno association observed.

Fonte: MANOHAR et al., 2014

1.2.3 Estudos recentes

Uma série de novos derivados aminoquinolínicos (em especial 4-aminoquinolínicos) com excelentes atividades biológicas, tanto em cepas sensíveis quanto em resistentes, têm sido desenvolvidos. Esses derivados foram planejados tanto pela variação de grupos ligados ao núcleo quinolínico, como pela formação de moléculas híbridas, que consiste em juntar duas substâncias potencialmente ativas para favorecer um sinergismo das drogas.

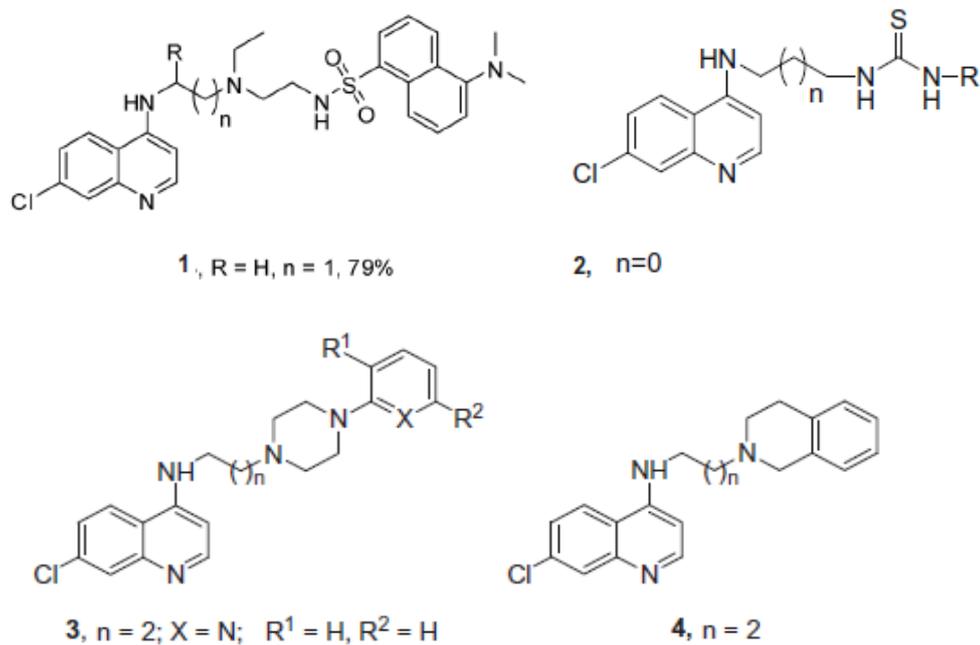
1.2.3.1 Modificação da cadeia quinolínica e moléculas híbridas

Em um estudo que incorporou grupos sulfonamida, uréia, tiouréia e amida no fragmento 7-cloro-4-aminoquinolil resultou em compostos que mostraram atividade submicromolar contra cepas de parasitos cloroquina-resistentes (CQ-R) (Dd2) e cloroquina-sensíveis (CQ-S) (HB3), junto de um baixo índice de resistência (IR). O mais promissor composto dessa série foi o de cadeia curta 7-cloro-4-sulfonamida aminoquinolila (Composto 1, figura 17), que teve valores de CI_{50} de 17,5 e 22,7 nM contra HB3 e Dd2, respectivamente. Foi significativamente mais potente contra Dd2 do que a CQ (CI_{50} de 127 nM) (EKOUE-KOVI et al., 2009).

Vale ressaltar que o derivado tiouréia (Composto 2) foi mais ativa contra cepas CQ-S, 3D7, com uma CI_{50} de 6,07 ng / mL em um modelo *in vitro*. O composto 2 também mostrou a supressão de 99,27% da parasitemia, no 4º dia, contra a cepa N-67 CQ-R de *P. falciparum in vivo* (SUNDURU et al., 2009).

Os compostos 3 e 4 foram avaliados *in vitro* contra a cepa de *P. falciparum* NF 54. Entre os compostos avaliados, o composto 3 apresentou potência equivalente ao medicamento de referência, a cloroquina (Concentração Inibitória Mínima (CIM) = 0,125 ug / ml), enquanto o composto 4 foi quatro vezes mais potente do que a cloroquina (CIM = 0,031 ug / mL). O tratamento com o composto 4, durante 4 dias, em doses de 50 ou 25 mg / kg i.p. e 100 mg / kg por via oral, forneceu uma resposta curativa em 100% dos camundongos suíços infectados com cepas N-67 de *P. yoeli*, resistentes à cloroquina. Na figura 18 estão ilustradas as estruturas dos quatro compostos (KUMAR et al., 2010).

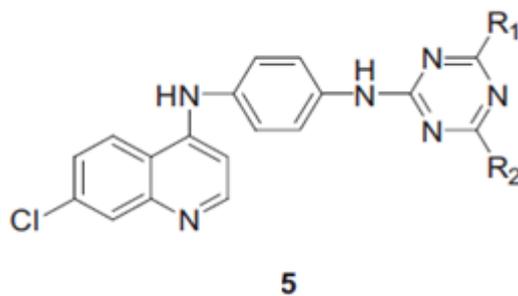
Figura 17 - Estruturas dos compostos 1, 2, 3 e 4.



Fonte: Adaptado de EKOUE-KOVI et al., 2009; SUNDURU et al., 2009; KUMAR et al., 2010.

Os derivados 4-aminoquinolínicos **5a-5e** apresentaram atividades biológicas semelhantes ou superiores a cloroquina em cepas de parasitos resistentes e sensíveis a CQ (Figura 18 e tabela 2) (KUMAR et al., 2011).

Figura 18 - Estrutura do híbrido.



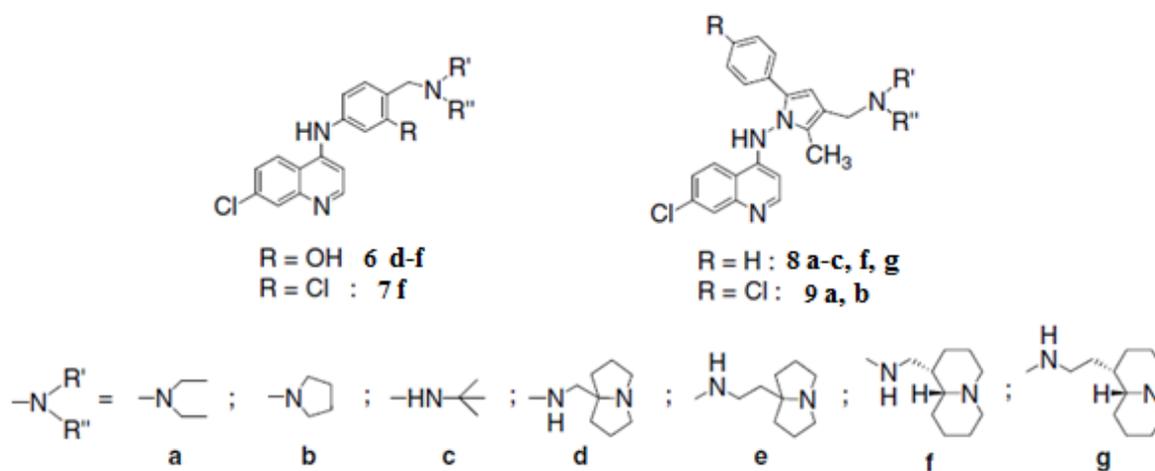
Fonte: KUMAR et al., 2011

Tabela 2 - Compostos com seus respectivos grupos e CI_{50} (nM) e IS.

Compostos	R ₁	R ₂	CI ₅₀ (nM)	IS
5a	anilina	N-metil piperazino	5,85	92,06
5b	anilina	N-etil piperazino	5,92	192,66
5c	anilina	4-(3-aminopropil) morpholino	3,01	154,99
5d	p-toluidina	N,N-dietilenediamina	7,03	610,98
5e	p-toluidina	Metilamina	6,41	491,91
CQ			8,15	8983

Fonte: KUMAR et al., 2011

Outra série de compostos foi avaliada (*in-vitro*) contra cepas CQ-S (D-10) e CQ-R (W-2) (Figura 19 e tabela 3). Cinco desses compostos apresentaram maior atividade contra a cepa W-2, sendo de 10 a 28 vezes mais ativo que a CQ, com a CI_{50} variando de 14 a 59 nM (8a, 9b, 9a, 6f e 7f) quando comparado com 481,2 nM da CQ para cepas CQ-R (W-2). O composto 6f apresentou-se o mais potente com CI_{50} 8.5 e 14.3 nM contra D-10 e W-2, respectivamente (CASAGRANDE et al., 2008).

Figura 19 - Estruturas das séries estudadas.

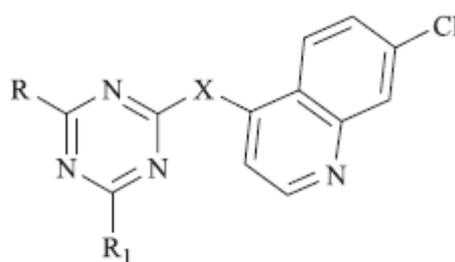
Fonte: Adaptado de CASAGRANDE et al., 2008.

Tabela 3 - Compostos e seus respectivos valores de CI_{50} contra cepas D-10 e W-2.

Compostos	D-10 (CQ-S) CI_{50} (nM)	W-2 (CQ-R) CI_{50} (nM)
8a	42.7 ± 8.9	59.2 ± 27.4
9b	30.7 ± 4.3	49.6 ± 5.2
9a	26.1 ± 8.3	42.5 ± 19.1
6f	8.5 ± 1.9	14.3 ± 7.8
7f	23.6 ± 5.1	28.8 ± 4.5
CQ	27.2 ± 3.5	481.2 ± 183.9

Fonte: Adaptado de CASAGRANDE et al., 2008.

Uma série de 4-aminoquinolina-triazinas conjugados (Figura 20) com diferentes padrões de substituição foram sintetizados e suas atividades contra malária foram avaliadas frente a cepas de *P. falciparum* CQ-S (D-10) e CQ-R (W-2). A atividade biológica dos compostos 10a, 10b, 10c e 10d foram avaliados e se mostraram mais ativos que o fármaco de referência (Tabela 4) (MANOHAR et al., 2010).

Figura 20 - Estrutura do composto 10.**10 a-d**

Fonte: Adaptado de MANOHAR et al., 2010.

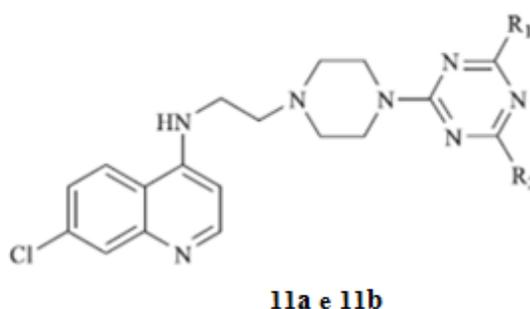
Tabela 4 - Compostos com seus respectivos grupos, CI_{50} (nM) e IS.

Compostos	R ₁	R ₂	X	CI_{50} (nM) W-2	IS
10a	Morfolina	3,5-dimetoxianilina	1,3-propanodiamina	0,22	148,6
10b	Morfolina	3,5-dimetoxianilina	1,8-octanodiamina	0,35	>137,1
10c	Anilina	Anilina	1,2-etilenodiamina	0,25	41,6
10d	N ¹ -(7-Cloro-quinolin-4-il)-etano-1,2-diamina	Cloro	1,2-etilenodiamina	0,38	>126,3
CQ				0,42	>30

Fonte: Adaptado de MANOHAR et al., 2010.

Os compostos 11a e 11b apresentaram atividade antimalárica *in vitro* contra cepas de *P. falciparum* CQ-S (3D7) semelhantes aos valores para a CQ (Figura 21, tabela 5). Além de apresentar uma excelente atividade de supressão (maior que 99%) após quatro dias contra modelo de *P. falciparum in-vitro* (tabela 6). O composto 11b mostrou maior supressão 99.11% contra cepas CQ-R (N-67) de *P. yoelii* em ensaios *in vivo* (KUMAR et al., 2008).

Figura 21 – Estruturas base dos compostos 11a e 11b.



Fonte: KUMAR et al., 2008.

Tabela 5 - Atividade antimalárica *in vitro* contra cepas de *P. falciparum* sensíveis a CQ (3D7) e índice de seletividade.

Compostos	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ (nM) W-2	IS
11a	p-Fluoroanilin	Piperidine	1,3-propanodiamina	7.15	328.61
11b	Piperidine	Cyclohexylamine	1,8-octanodiamina	4.43	481.48
CQ				2.6	8983

Fonte: KUMAR et al., 2008.

Tabela 6 - Atividade antimalárica *in vivo* contra cepas CQ-R de *P. yoelii* (N-67) em ratos suíços, via intraperitoneal, em doses de 50 mg/kg/dia.

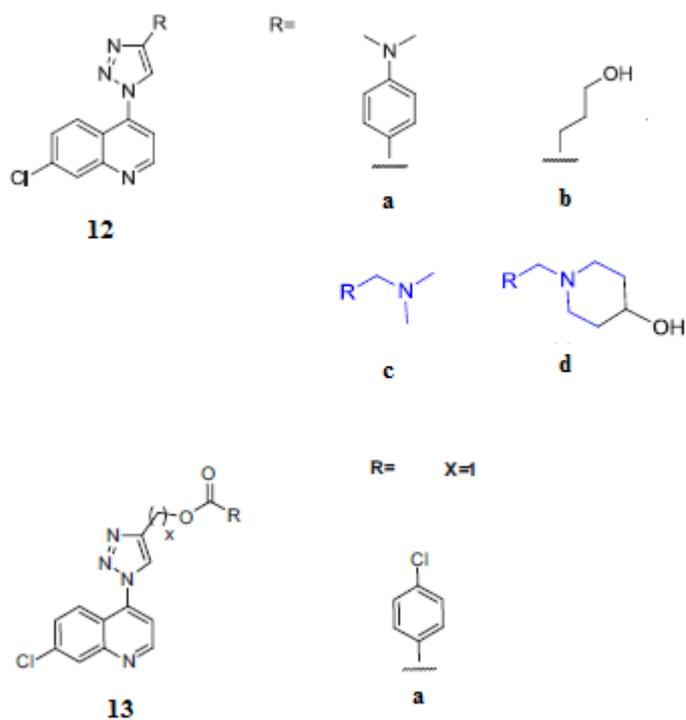
Compostos	% de Supressão no 4º dia	% de Supressão no 6º dia
11a	99,9	96,51
11b	99,9	99,11
CQ	99,99	94,26

Fonte: KUMAR et al., 2008.

Os compostos 12a-d e 13a (Figura 22) apresentaram baixa citotoxicidade com CC₅₀ >100 µM. Estes compostos mostraram uma atividade antimalárica moderada com CI₅₀ <50 µM contra a cepa (W-2) de *P. falciparum*, na faixa de 9.6 - 40.9 µM, e IS variando entre 2,2-71,1.

Na tabela 7 são apresentados os valores de pCI_{50} que, quanto maiores, mostram uma maior atividade antimalárica do composto (PEREIRA et al., 2014).

Figura 22 - Estrutura da série de compostos 12a-d e 13a.



Fonte: Adaptado de PEREIRA et al., 2014

Tabela 7 - Valores experimentais da atividade antimalárica e citotoxicidade em pCI_{50} e CC_{50} , respectivamente.

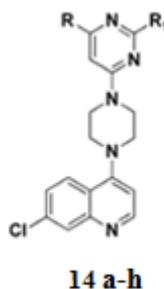
Compostos	pCI_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
12b	5,00	151
13a	4,64	484 \pm 35
12c	4,57	1849 \pm 58
12d	4,39	930 \pm 33
12a	4,40	>2864
CQ	6,72	8983

Fonte: Adaptado de PEREIRA et al., 2014

Uma série de híbridos 4-aminoquinolino-pirimidinas foi desenvolvida e suas atividades antimaláricas foram avaliadas contra cepas de *P. falciparum* CQ-S e CQ-R junto com sua citotoxicidade contra células de mamíferos (Figura 23 e tabela 8). O composto 14f mostrou excelente atividade contra *P. falciparum* CQ-R e CQ-S acompanhado de um bom IS. O

composto 14d mostrou atividade semelhante a CQ para as duas cepas, mas com um IS menor. Os compostos 14a, 14b, 14c, 14e, 14g e 14h mostraram eficácia similar contra cepas CQ-R e eficácia moderada contra cepas CQ-S quando comparado com a CQ. Além disso, nenhum dos compostos demonstrou toxicidade apreciável contra células de mamíferos. (THAKUR et al., 2014).

Figura 23 - Estrutura base da série de compostos 14a-h.



Fonte: Adaptado de THAKUR et al., 2014.

Tabela 8 - Atividade antimalárica *in vitro* em cepas de *P. falciparum* CQ-S (D6) e CQ-R (W-2) e seus compostos de referência.

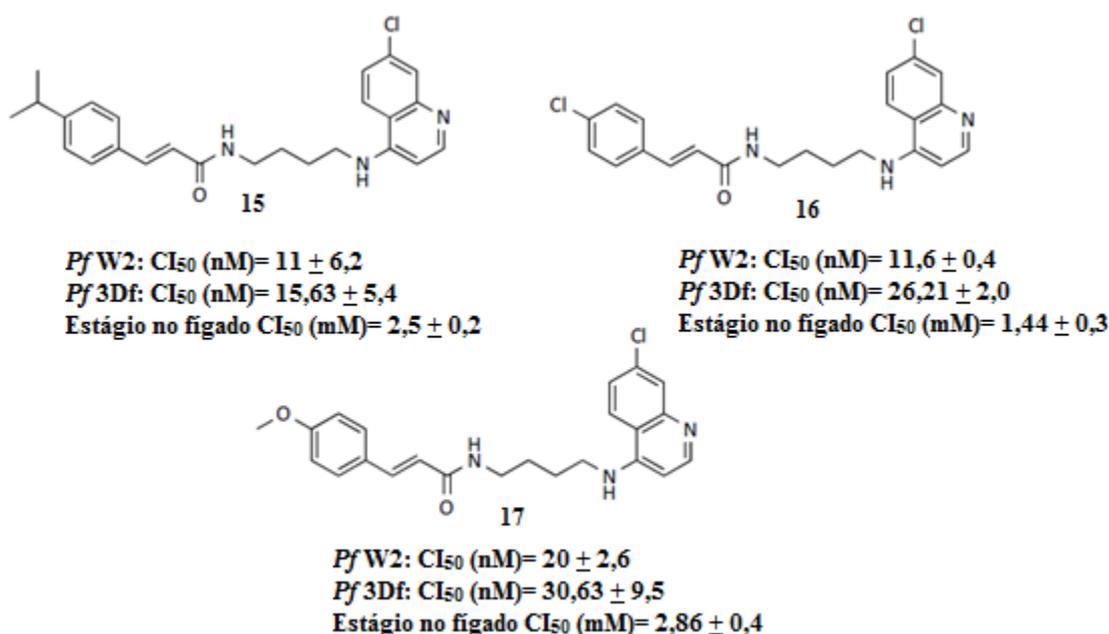
Compostos	R	R ₁	<i>P. falciparum</i> (D6)		<i>P. falciparum</i> (W-2)	
			CI ₅₀ (μM)	IS	CI ₅₀ (μM)	IS
14a	H	Pirrolidina	0,44	>26,8	0,66	>19,9
14b	Me	Pirrolidina	0,38	>30,2	0,47	>24,6
14c	H	Ciclohexilamina	0,29	>37,9	0,43	>25,9
14d	Me	Ciclohexilamina	0,27	>38,9	0,30	>36,1
14e	H	Etanolamina	0,39	>31,4	0,48	>25,6
14f	Me	Etanolamina	0,13	>88,4	0,14	>83,5
14g	H	Propanolamina	0,30	>38,9	0,40	>31,3
14h	Me	4-Metoxi	0,44	>23,3	0,77	>13,4
CQ			0,03	>300	0,34	>26,5

Fonte: Adaptado de THAKUR et al., 2014.

Análogos da cloroquina (15, 16 e 17) foram planejados e sintetizados (Figura 24). Os compostos híbridos apresentaram atividades notavelmente altas *in vitro* contra parasitos em estágios sanguíneos e no estágio no fígado, incluindo parasitos CQ-R (W-2) na fase sanguínea de *P. falciparum*. Os compostos foram equipotentes com artemisinina (para cepas W2, 3D7 de *P. falciparum* com CI₅₀ 9.5±1.9 nM e CI₅₀ 23.5±0,8 nM, respectivamente) para as formas sanguíneas. Para os compostos 15 temos CI₅₀ 11,0 nM (W2) e CI₅₀ 15,63 nM (3D7), para o 16 CI₅₀ 11,6 nM (W2) e CI₅₀ 26,21 nM (3D7) e, por fim, para o 17 CI₅₀ 20,0 nM (W2) e CI₅₀ 30,63 nM (3D7) (GRYZLO; KULIG, 2014).

Estudos *in vivo* (modelo com ratos) da malária confirmaram que os compostos 16 e 17 (Figura 24) mostram atividade antimalárica. As atividades *in vivo* foram, no entanto, menores do que se poderia esperar com base nos dados *in vitro*, possivelmente por causa da baixa biodisponibilidade. A falta da atividade *in vivo* observada em 15 pode ser explicada pela sua elevada lipofilicidade (GRYZLO; KULIG, 2014).

Figura 24 - Estruturas do compostos 15, 16 e 17, e suas atividades *in vitro* contra *P. falciparum* CQ-R (W2).



Fonte: Adaptado de GRYZLO; KULING, 2014

1.2.4 Outras Atividades biológicas

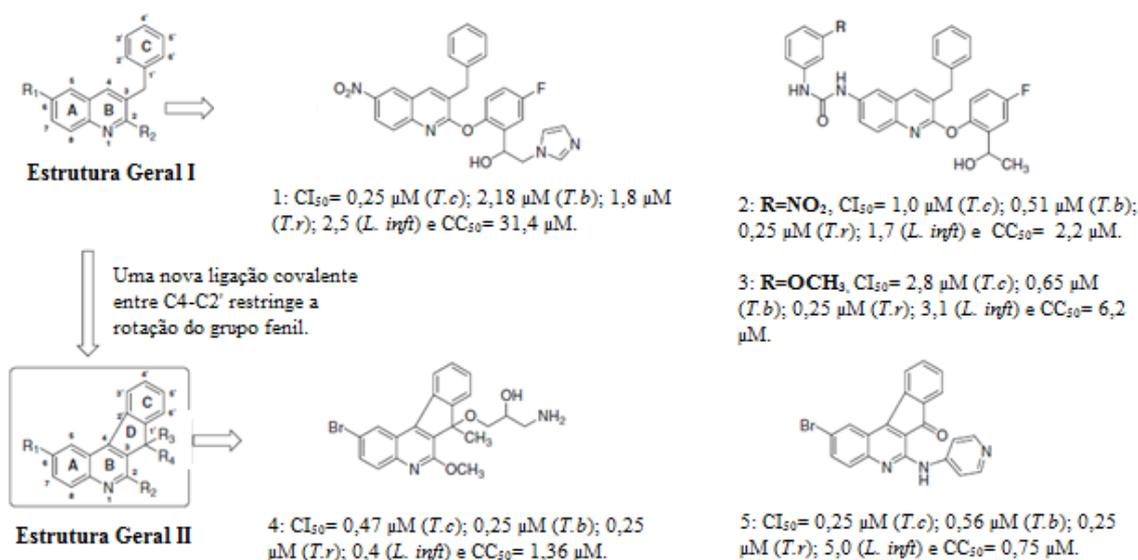
O núcleo quinolínico é uma estrutura característica de vários compostos bioativos com diferentes atividades farmacológicas. Dentre elas estão a antimicrobiana, antituberculose, anticâncer, anti-HIV, antimalárica e as atividades anti-inflamatórias. Alguns desses compostos apresentaram atividade antiprotozoária, incluindo atividade leishmanicida (ARANGO et al., 2012; GUO et al., 2013).

A literatura médica vem confirmando a algum tempo a eficácia de fármacos quinolínicos em doenças reumáticas, como por exemplo, os sintomas reumáticos desencadeados pelo Lúpus Eritematoso sistêmico (LES). A cloroquina e o hidroxiclороquina

são utilizados há algum tempo para o tratamento de doenças reumáticas (BONFANTE et al., 2008).

Um grupo de pesquisa fez um levantamento de vários análogos quinolínicos e indenoquinolinas com várias cadeias laterais que apresentavam atividade antiprotozoário, que também mostraram boa atividade contra tuberculose. Dentre as substâncias encontradas, cinco (Figura 25) com excelente atividade *in vitro* antitripanossomal e leishmanicida sugerem que tanto a quinolina como as variações na cadeia lateral são importantes em outros tipos de atividades biológicas (UPADHAYAYA et al., 2013).

Figura 25 - Cinco compostos mais ativos com seus dados de CI_{50} e CC_{50} , respectivamente.



Fonte: UPADHAYAYA et al., 2013

1.3 Perspetivas de combate a Malária

1.3.1 Vacinas

Devido à complexidade do parasito da malária o desenvolvimento de uma vacina contra esta enfermidade tem sido uma missão muito difícil. Diante disso, não há atualmente vacina alguma contra a malária disponível no mercado, apesar de anos de intensa pesquisa e esforço de desenvolvimento. Mais de 20 projetos de vacinas estão sendo avaliados em ensaios clínicos ou estão em desenvolvimento pré-clínico avançado (WHO, 2014).

Dos candidatos a vacina, a RTS,S/AS01 é a que está em um estágio mais avançado contra a forma mais mortal da doença, o *P. falciparum*. O ensaio de fase III começou em 2009 e terminou em 2011 com aproximadamente 15.000 crianças de sete países da África subsaariana: Burkina Faso, Gabão, Gana, Quênia, Malawi, Moçambique e República Unida da Tanzânia. Para esse teste, as crianças foram divididas em dois grupos de idade: o primeiro com crianças de idade entre 5 e 17 meses, recebendo na primeira dose apenas a vacina RTS,S/AS01 e o segundo grupo de crianças de 6 a 12 semanas, que receberam a vacina RTS,S/AS01 junto com a pentavalente (vacina do calendário de rotina). Os dois grupos receberam três doses da vacina RTS,S/AS01 em intervalos de um mês (WHO, 2014).

Após 18 meses de imunização, o grupo de crianças de 5 a 17 meses apresentaram uma eficácia estimada em 46% para a malária clínica e 35,5% para a malária severa. Já no grupo de crianças de 6 a 12 semanas, enquanto a eficácia contra a malária clínica foi significativa estatisticamente em 27%, para a malária severa não houve significância estatística (WHO, 2014).

Com tudo isso, e baseados nos dados disponíveis da vacina, a mesma será avaliada como um complemento e não como um substituto para medidas de prevenção, de diagnóstico e dos tratamentos existentes. A necessidade de redes, inseticidas de longa duração, testes rápidos de diagnóstico e terapias combinadas à base de artemisinina vão continuar, se a RTS, S / AS01 tornar-se disponível e utilizada (WHO, 2014).

1.3.2 Novos Alvos terapêuticos

As proteínases responsáveis pela metabolização da hemoglobina são a aspártica (análogo da catepsina D) e a cisteína (análogo ao catepsina L). A primeira proteinase aspártica (plasmepsina I) faz uma única clivagem na região móvel da hemoglobina e a segunda proteinase aspártica (plasmepsina II) tem a atividade preferencial na globina ácida-desnaturada. A proteinase de cisteína atua no processo por não reconhecer a hemoglobina nativa, somente a porção globina (apoproteína). As proteínases vacuolares podem ser validadas como alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos antimaláricos (SCALERCIO, 2010).

Estudos apontam outros possíveis alvos terapêuticos, como a piridoxal quinase, a aldeído desidrogenase e a quinona redutase 2, como possíveis alvos terapêuticos, atribuindo uma interação entre estas enzimas com derivados quinolínicos. Além disso, as proteínas de

membrana que conferem o efluxo dos fármacos para fora do VD (PfCRT e PfMDR1) também são atribuídas como possíveis alvos para novos fármacos (KIMURA et al., 2014; EGAN; KUTER, 2013).

1.3.3 Metas da Organização Mundial da Saúde

Desde 2000, uma grande expansão no financiamento e cobertura dos programas de controle de malária levou a uma redução na incidência e mortalidade pela doença. A Organização Mundial da Saúde, na Assembleia Mundial da Saúde realizada em 2005, estabeleceu o objetivo de reduzir as taxas de incidência de casos e as mortes por malária em 75% em todo o mundo até 2015. Além disso, o combate à doença é parte de uma das metas do Millennium Development Goal (Objetivo de desenvolvimento do milênio) das Nações Unidas (de um total de oito metas) que todos os 191 Estados membros da ONU concordaram em tentar alcançar até o ano de 2015. Na Declaração do Milênio das Nações Unidas, assinado em setembro de 2000, os líderes mundiais assumiram o compromisso de combater a pobreza, a fome, as doenças (HIV/AIDS, Malária, entre outras), o analfabetismo, degradação ambiental e discriminação contra as mulheres (WHO, 2013).

2 JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DO TRABALHO

2.1 Considerações iniciais

Este trabalho de dissertação foi concebido com foco na síntese de substâncias orgânicas com potencial atividade antimalárica e que fossem capazes de se coordenarem a metais de transição, potencializando sua ação biológica.

O grupo farmacofórico, com clara ação antimalárica, adotado no esqueleto estrutural das substâncias a serem preparadas, foi o 4-aminoquinolínico. Com este núcleo base o design de diversas moléculas foi concebido.

Como será discutido nesse trabalho, as primeiras tentativas de obtenção de novos derivados 4-aminoquinolínicos não foram bem sucedidas, apesar de baseados em reações clássicas de transformação química. Porém, outras modificações químicas foram propostas, gerando assim, intermediários e os novos derivados desejados.

De posse dessas substâncias, estas foram encaminhadas para avaliação de ação biológica juntos aos Laboratórios de Imunologia e Farmacologia (LAFI/UFAL) e Laboratório de Malária (UFMG) para determinação, respectivamente, de seus potenciais antiartríticos, leishmanicida e antimaláricos.

2.2 Motivação

Mesmo diante do fato de uma significativa queda no número de casos de malária, essa doença ainda mata milhares de pessoas por ano. Tal queda, às vezes atribuída a melhoria da vigilância e controle dos mosquitos, vetor do parasito da malária, é também encarada por muitos especialistas como um resultado da disponibilidade e a eficácia dos medicamentos chamados de Terapias Combinadas à base de Artemisinina (ACTs). Como esta é a única classe de terapia da malária que efetivamente pode eliminar infecções de malária-multi-resistentes aos medicamentos, a descoberta da resistência do parasito à artemisinina na sub-região do grande Mekong do Ásia-Pacífico é visto, pela Comunidade Internacional, como um desastre em potencial (BRIGHT; WINZELER, 2013; GUEYE et al., 2014).

Focos desta resistência foram identificados ao longo da Tailândia-Mianmar, Tailândia-Camboja, Vietnã, Camboja, Laos, em outras fronteiras com Vietnã e, recentemente, há relatos de emergente resistência na África sub-saariana, especificamente Angola (GUEYE et al., 2014).

Esta resistência às drogas também tem desempenhado um importante papel na ocorrência e gravidade da epidemia em algumas partes do mundo. Este fato tem levado a propagação da malária para novas áreas e a reemergência em áreas onde a doença havia sido erradicada. Os movimentos populacionais têm agravado a problemática, introduzindo parasitos resistentes em áreas previamente livres de resistência às drogas (BLOLAND, 2001).

Em contrapartida, há uma grande disparidade entre a importância para a saúde pública da doença e a quantidade de recursos investidos no custeio para o desenvolvimento de novos fármacos. Esta disparidade vem em um momento em que os parasitos da malária mostraram um certo nível de resistência a quase todos os medicamentos contra a malária atualmente disponível, aumentando o custo e complexidade na realização da cura parasitológica (BLOLAND, 2001).

O primeiro caso de cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina aconteceu em 1957, na Ásia. Desde então, essa resistência tem se espalhado por todo o globo, acompanhada da emergência da resistência de outros medicamentos. Os casos de resistência tem afetado

diretamente a mortalidade em muitos países, especialmente em bebês e crianças. Este fato tem impulsionado a busca por novos agentes quimioterápicos (JENSEN; MEHLHORN, 2009; FRANÇA et al., 2008).

Diante disso, é essencial a busca por novos fármacos utilizados no combate à doença, capazes de contornar os mecanismos de resistência do parasito.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

A Síntese de novos compostos 4-aminoquinolínicos potencialmente ativos contra malária.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar substâncias da classe 4-aminoquinolínicos;
- Avaliar a atividade desses compostos contra ao *P. falciparum*;

4 EXPERIMENTAL

4.1 Introdução

Este trabalho de dissertação teve a seguinte estratégia experimental: 1) Síntese de derivados 4-aminoquinolínicos capazes de se coordenarem a metais e suas caracterizações; e 2) Atividade Biológica dos mesmos frente ao *P. falciparum*.

Todas as sínteses foram realizadas junto ao grupo de Catálise e Reatividade Química (GCaR) do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

As caracterizações foram realizadas junto à Central Analítica do IQB ou nos laboratórios de pesquisa do GCaR; em particular, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias isoladas foram obtidos pelo Laboratório de Ressonância Nuclear Magnética do IQB/UFAL.

As análises de atividade biológicas foram realizadas pela Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou, no Laboratório de Malária, coordenado pela Profa. Dra. Antoniana Krettli, e pelo Laboratório de Farmacologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS/UFAL) coordenado pela Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira. Além da atividade contra a malária, foram realizados ensaios para avaliar a atividade desses ligantes contra a Leishmaniose e Artrite.

4.2 Equipamentos

As análises para a caracterização dos ligantes foram realizadas no Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas. A tabela 9 contém as técnicas utilizadas, os seus respectivos aparelhos e o departamento a que pertencem.

Tabela 9 - Equipamentos utilizados nas Caracterizações das amostras.

TÉCNICA ANALÍTICA	APARELHO	LOCAL
Espectroscopia no infravermelho	Espectrofotômetro FT-IR Varian 640-IR com ATR	GCaR/IQB/UFAL
Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	Espectrômetro Bruker Avance 400, operando na frequência de 400,130 MHz para RMN de ^1H e 100,613 MHz para RMN de ^{13}C .	IQB/UFAL
Ponto de Fusão	MSTecnopon. Modelo PFMII Digital, com temperatura máxima de 330 °C	ESENFAR/UFAL

Fonte: Autora, 2014.

4.2.1 Preparo das Amostras para Análises

4.2.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Para as análises por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de ^1H) e de carbono-13 (RMN de ^{13}C) as amostras foram pesadas (10 mg para ^1H e 20 mg para ^{13}C), dissolvidas em solventes deuterados adequados (Metanol- d_4 ou Dimetil Sulfóxido- d_6) e transferidas para tubos de RMN.

4.2.1.2 Espectroscopia Infravermelho-Visível (IV-Vis)

As análises por espectroscopia na região do infravermelho médio foram realizadas em um espectrofotômetro Varian com o emprego de um acessório de Refletância Total Atenuada (RTA ou ATR). Os espectros abrangem as regiões de 4000 a 400 cm^{-1} .

Todos os espectros encontram-se no item 6 e também foram ampliados nos apêndices deste trabalho.

4.2.1.3 Análise do Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram analisados usando como suporte um capilar, onde as amostras foram colocadas. A variação da temperatura ocorreu com

velocidade de um grau por minuto (1 °C/min) até que as amostras passassem do estado sólido para o estado líquido. Sendo assim, o ponto de fusão foi determinado.

4.3 Reagentes, Solventes, Gases, Vidrarias e Outros Materiais.

Todos os reagentes, solventes e gases utilizados na realização deste trabalho possuíam um bom grau de pureza e seus graus de pureza e origem estão listados na tabela 10. As vidrarias e demais materiais foram utilizados após limpeza rigorosa, secagem em estufa (a 80 °C) e o resfriamento.

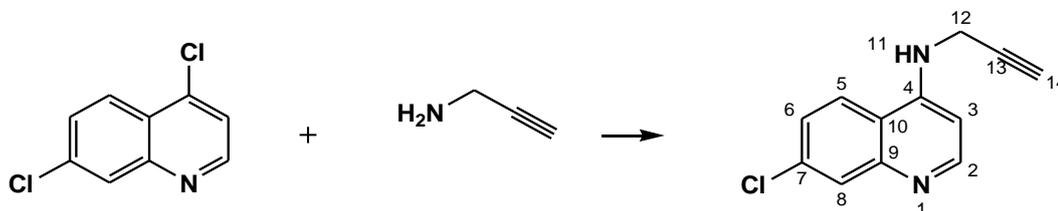
Tabela 10 - Reagentes utilizados.

REAGENTES E SOLVENTES	FÓRMULA MOLECULAR	PUREZA (%)	ORIGEM
4,7-Dicloroquinolina	C ₉ H ₅ Cl ₂ N	97%	Sigma Aldrich
Propargilamina	C ₃ H ₅ N	98%	AK Scientific, Inc
Fenol	C ₆ H ₆ O	P.A.	VETEC
Acetato de etila	C ₄ H ₈ O ₂	P.A - ACS	Dinâmica
Hexano	C ₆ H ₁₄	P.A - ACS	Dinâmica
Sílica Gel 60	-	-	Macherey-Nagel
Álcool Metílico	CH ₄ O	P.A - ACS	VETEC
Água Destilada	H ₂ O	-	-
Iodeto de Cobre	CuI	98%	Sigma Aldrich
Formaldeído	CH ₂ O	Solução a 37% p/v	Acros Organics
Dietilamina	C ₄ H ₁₁ N	P.S.	VETEC
Álcool Etilico	C ₂ H ₆ O	P.A.	Dinâmica
Cloreto de Lítio	LiCl	99+% ACS	Acros Organics
Cloreto de Paládio	PdCl ₄	98%	Sigma Aldrich
Clorofórmio	CHCl ₃	P.A.	Quimis
Argônio	Ar	99,9	White Martins

Fonte: Autora, 2014.

4.4 Síntese das substâncias

4.4.1 Síntese da *N*-(prop-2-ínil)-7-cloro-quinolin-4-amina (PCQ).



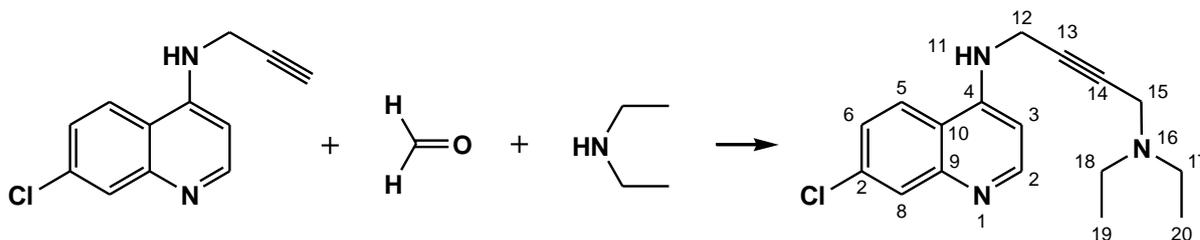
A síntese do composto PCQ seguiu a metodologia proposta por (THI et al., 2008). O preparo do composto foi realizado em um tubo selado com um agitador magnético. Foram adicionados 4,7- dicloroquinolina (1,5 g; 7,6 mmol) e fenol (7,15 g; 76 mmol). Após a mistura ser deixada 1 h a 100 °C, foi adicionado propargilamina (0,972 mL; 15,2 mmol) e a temperatura foi elevada para 120 °C, deixando-se sob agitação por mais 4 h. Ao final do período, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa de NaOH a 15% (30 mL) foi adicionada a mistura reacional. Houve a formação de um precipitado amarelo que foi lavado com mais solução de NaOH e em seguida com água. O sólido obtido foi purificado em coluna cromatográfica com eluente Hexano:Acetato na proporção de 6:4. Obtivemos um sólido amarelo claro com rendimento de 92% (1,50 g).

F. M.: C₁₂H₉ClN₂; Massa Molecular: 216,67 g/mol; e Ponto de degradação: 238,1 °C

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ 2,66(t, *J*=2,45 Hz, 2H, 14-CH), 3,44 (s, 1H, N-H amínico), 4,18(d, *J*=2,45 Hz, 2H, 12-CH₂), 6,67 (d, *J*=5,59 Hz, 1H, 3-Ar-H), 7,43(dd, *J*=2,14 Hz e *J*=8,91 Hz, 1H, 6-Ar-H), 7,81(d, *J*=2,22 Hz, 1H, 8-Ar-H), 8,04(d, *J*=8,91 Hz, 1H, 5-Ar-H), 8,43(d, *J*=5,58 Hz, 1H, 2-Ar-H)

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD-d₄): δ 33,01(C-12), 73,01 (C-14), 80,42 (C-13), 100,99 (C-3), 119,09 (C-10), 124,43 (C-5), 126,57 (C-6), 127,77 (C-8), 136,65 (C-7), 149,60 (C-9), 152,23 (C-2) e 152,46(C-4).

I.V. (ν_{máx}/cm⁻¹): 3291 (ν ≡CH), 3214 (ν N-H), 3062 (ν =CH), 2921 (ν_{as} CH₂), 2859 (ν_s CH₂), 2161 (ν C≡C), 1581 (ν C=C), 1448 (δ CH₂), 1320 (C_{AR}-N), 1280 (C_R-N), 846 (δ =CH) e 809 (δ =CH).

4.4.2 Síntese da *N*-(4-(dietilamino)but-2-ínil)-7-cloro-quinolin-4-amina (DAQ).

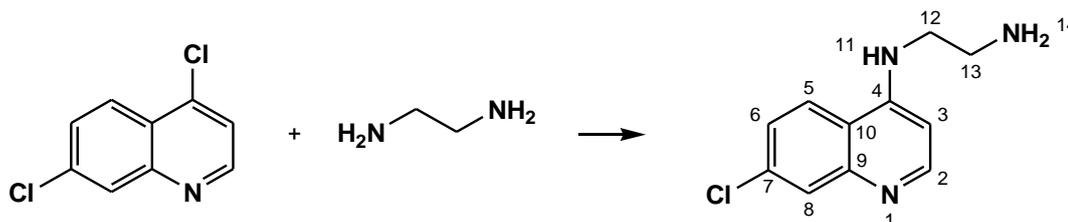
A síntese do composto DAQ foi baseada em (EBELING et al., 2002) com adaptações. Em um balão de 50 mL foram adicionados uma solução aquosa de dietilamina a 50% (3,92 mL; 18,55 mmol - 4 eq.) e paraformaldeído (0,450 mL; 6,01 mmol - 1,3 eq.). A mistura foi deixada sob agitação por 1 h. Em um outro balão de 50 mL, com duas bocas, foram adicionados a PCQ (1 g; 4,62 mmol), CuI (0,01158 g; 0,060 mmol) e álcool etílico (20 mL), que foram deixados sob refluxo por 24 h. O conteúdo reacional foi filtrado a vácuo com funil de Büchner (dotado de placa porosa) com celite, e o filtrado foi seco em rota evaporador. Esse sólido foi recristalizado em etanol/água e o precipitado foi filtrado, dando um sólido levemente amarelado com rendimento de 40% (0,527 g).

F. M.: $C_{17}H_{20}ClN_3$; Massa Molecular: 301,13 g/mol; e Ponto de Fusão: 153,8 °C.

RMN de 1H (400 MHz, MeOD- d_4): δ 1,01(t, 6H, $J=7,21$ Hz, 19 e 20- CH_3), 2,52 (q, 4H, $J=7,23$, 17 e 18 CH_2), 3,41(t, 2H, $J=1,91$ Hz, 15- CH_2), 4,21 (t, 2H, $J=1,91$ Hz, 12- CH_2), 6,69 (d, 1H, $J=5,62$ Hz, 3-CH), 7,43 (dd, 1H, $J=2,15$ e 9,03 Hz, 6-CH), 7,81 (d, 1H, $J=2,12$ Hz, 5-CH), 8,04(d, 1H, $J=9,01$ Hz, 5-CH), 8,43 (d, 1H, $J=5,53$ Hz, 2-CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, MeOD- d_4): δ 12,19(C-19 e C-20), 33,19 (C-12), 41,39 (C-15), 48,23 (C-17 e C-18), 78,14 (C-14), 82,36 (C-13), 101,19 (C-3), 119,12 (C-10), 124,41 (C-5), 126,53 (C-6), 127,79 (C-8), 136,61 (C-7), 149,61 (C-9), 152,22 (C-2) e 152,37 (C-4).

I.V. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3237 (ν N-H), 3068 (ν =CH), 2965 e 2859 ($\nu_{\text{as}}CH_3$ e ν_sCH_3), 2933 e 2815 ($\nu_{\text{as}}CH_2$ e ν_sCH_2), 2161 (ν C \equiv C), 1579 (ν C=C), 1442 (δ CH_2), 1367 (δ CH_3), 1311 ($C_{\text{AR}}-N$) e 1238 ($C_{\text{R}}-N$).

4.4.3 Síntese da *N*-(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (CEQ).

O composto CEQ foi preparado segundo a metodologia (RUDRAPAL et al., 2013) com modificações. Num balão de fundo redondo de 100 mL, foram introduzidos 4,7-dicloroquinolina (1 g; 5 mmol) e etilenodiamina (3,35mL; 50 mmol). Esta mistura foi aquecida a 80 °C por 1 h, sem agitação, até completa solubilização. Em seguida, a temperatura do sistema foi elevada para 130 °C e deixado sob agitação magnética por 6 h. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e basificada com NaOH_(aq) 10% (3 mL). Houve a formação de um precipitado amarelo que foi lavado com mais solução de NaOH e, em seguida, com água destilada. Após filtração e secagem obteve-se um sólido amarelo com rendimento de 72% (0,81 g).

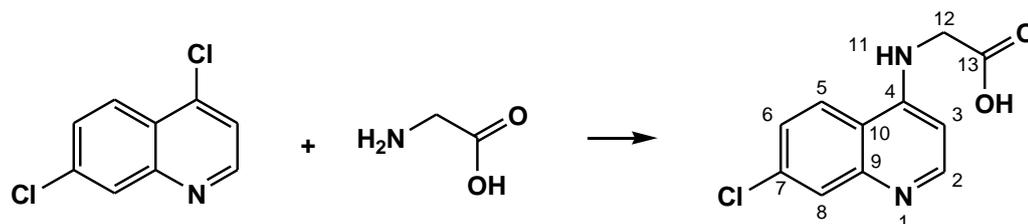
F. M.: C₁₁H₁₂ClN₃; Massa Molecular: 221,69 g/mol; e Ponto de Fusão: 148,5 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 2,96 (t, 2H, *J*=6,41 Hz, 13-CH₂), 3,44 (t, 2H, *J*=6,42, 12-CH₂), 6,56(d, 1H, *J*=5,66 Hz, 3-CH), 7,40 (dd, 1H, *J*=2,21 e 9,00 Hz, 6-CH), 7,77 (d, 1H, *J*=2,15 Hz, 8-CH), 8,12 (d, 1H, *J*=9,00 Hz, 5-CH) e 8,35 (d, 1H, *J*=5,56 Hz, 2-CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, MeOD-d₄): δ 40,96 (C-13), 46,45 (C-12), 99,84 (C-3), 118,95 (C-10), 124,50 (C-5), 126,18 (C-6), 127,74 (C-8), 136,49 (C-7), 149,81 (C-9), 152,61 (C-2) e 152,98 (C-4).

I.V (v_{máx}/cm⁻¹): 3303 (ν NH₂), 2925 (ν_{as}CH₂), 2861 (ν_sCH₂) e 1583 (ν C=C), 1544 (δ N-H), 1454 (δ_s CH₂) e 1322 (ω CH₂).

4.4.4 Síntese do Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético (GIQ).



A síntese do composto GIQ foi baseada em (STARCEVIC et al., 2012). Em um balão de 100mL foram adicionados a 4,7-dicloroquinolina (1,98 g; 10 mmol), glicina (1,50 g; 20 mmol) e fenol (5,421g, 57,6 mmol). Foram agitados sob aquecimento de 120 °C por 18 horas. Mais 1 eq. de glicina foi adicionado (0,7506 g; 10 mmol) e a mistura foi agitada por mais 3 horas e, em seguida, resfriada até temperatura ambiente. Diluída em acetato de etila (22 mL), o precipitado foi filtrado, lavado com acetato de etila e então dissolvido em Na₂CO₃ a 10% (sob aquecimento). Nesta solução foi adicionado 5 mL de tolueno, a solução foi resfriada a 5 °C e o pH foi ajustado para 6 (com uma solução de HCl 6M). O precipitado foi filtrado, lavado com água destilada e tolueno e seco em alto vácuo. Obteve-se um sólido levemente cinza com rendimento de 42% (0,994 g).

F. M.: C₁₁H₉ClN₂O₂; Massa Molecular: 236,65 g/mol; e Ponto de degradação: 287,9 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 4,04 (d, 2H, *J*=6,05 Hz, 12-CH₂), 6,36 (d, 1H, *J*=5,45, 3-CH), 7,49 (dd, 1H, *J*=2,22 e 9,00 Hz, 6-CH), 7,81 (d, 1H, *J*=2,24, 8-CH), 8,22 (d, 1H, *J*=9,01 Hz, 5-CH) e 8,40 (d, 1H, *J*=5,44 Hz, 2-CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 44,80 (C-12; CH₂), 99,67 (C-3), 117,72 (C-10), 124,43 (C-5), 125,01 (C-6), 127,42 (C-8), 134,22 (C-7), 148,72 (C-9), 150,89 (C-2), 151,71 (C-4) e 171,70 (C-13; C=O).

I.V (v_{máx}/cm⁻¹): 3559 (ν O-H), 2911 (ν_{as}CH₂), 2805 (ν_sCH₂), ≈ 1650 (C=C e C=O) e 905 (δ OH).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

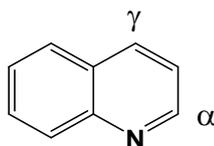
5.1 Introdução

Neste trabalho de dissertação buscou-se modificar quimicamente a estrutura da cloroquina para permitir a coordenação das novas substâncias a elementos metálicos, além disso, avaliar a relação estrutura-atividade a partir da modificação desse fármaco de referência.

Todas as substâncias sintetizadas foram do tipo 4-aminoquinolínico a partir de reações de Substituição Nucleofílica Aromática ($S_{N_{AR}}$), tendo-se como base metodologias sintéticas encontradas na literatura e adaptadas às condições do laboratório.

É importante destacar que na química do anel quinolínico há uma característica única baseada nos efeitos estereo-eletrônicos que o átomo de nitrogênio exerce sobre a molécula. A quinolina é um heterociclo deficiente em elétrons π , devido a eletronegatividade do átomo de nitrogênio. Assim as posições α e γ suportam uma carga parcial positiva, tornando as posições C-2 e C-4 propensas a ataques nucleofílicos, o que justifica a obtenção de compostos 4-aminoquinolínico. Logo é uma reação seletiva nas posições 4 e 2. Na figura 26 é demonstrada a estrutura do anel quinolínico (AHMAD, 2006).

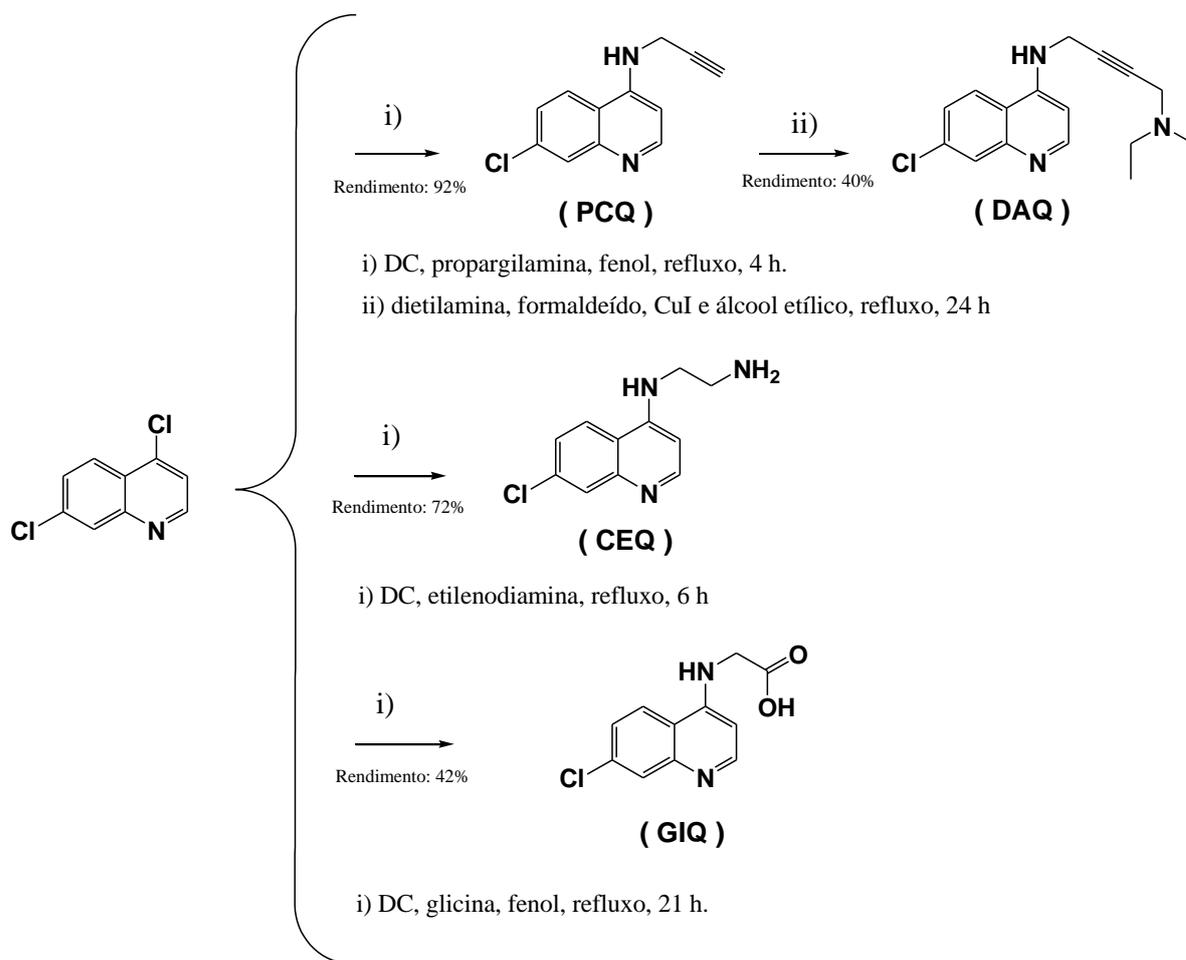
Figura 26 - Núcleo Quinolínico



Fonte: Autora, 2014.

As metodologias de síntese para os compostos foram desenvolvidas especificamente para cada composto elaborado, diferindo no uso ou não de solventes, tipo de solvente e relações estequiométricas. Nos compostos PCQ e GIQ empregou-se o fenol como solvente, na síntese da DAQ empregou-se álcool etílico e na da CEQ não se usou solvente. A figura 27 mostra um resumo do caminho sintético dos compostos.

Figura 27 - Resumo das sínteses dos análogos 4-aminoquinolínicos.

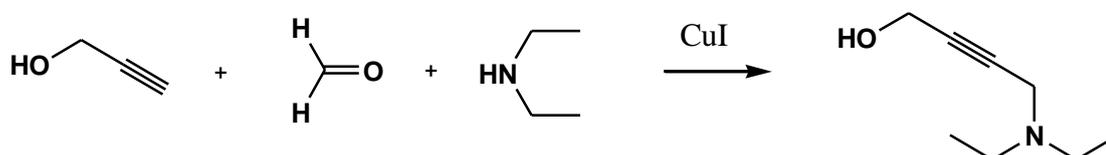


Fonte: Autora, 2014.

5.2 Síntese de derivados 4-aminoquinolínicos

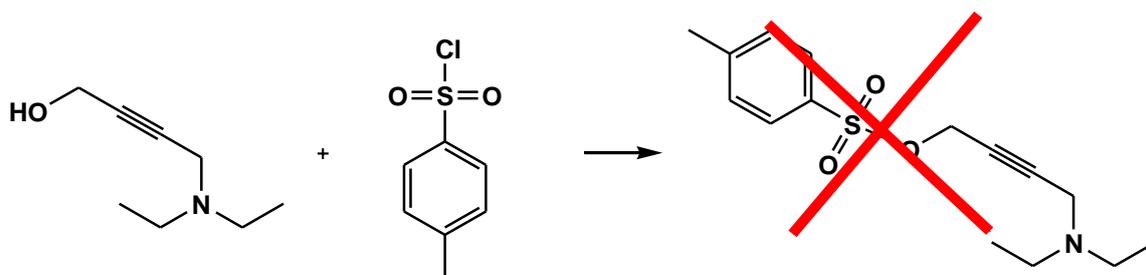
Inicialmente o planejamento da rota sintética do composto DAQ seria feita em três etapas e posteriormente uma complexação com paládio. Esta primeira rota se daria com uma reação de Mannich (Acoplamento carbono-carbono) com álcool propargílico, formaldeído e dietilamina, como é mostrado na equação abaixo.

REAÇÃO DE MANNICH

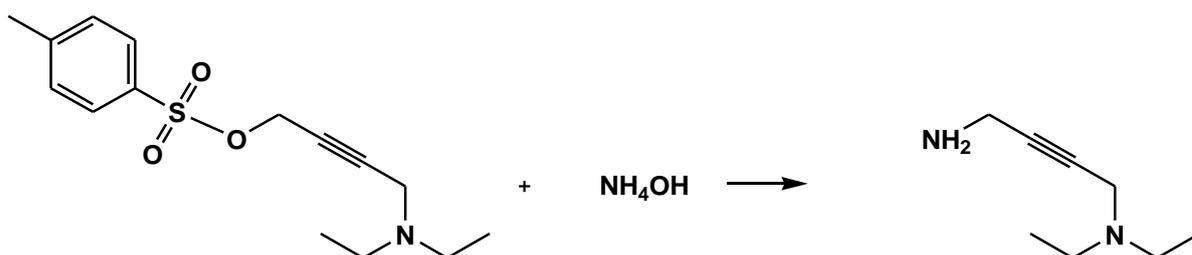


Em seguida, uma tosililação para transformar o grupo álcool em um melhor grupo abandonador (grupo tosil) e posteriormente em uma reação de aminação e, finalmente, a Reação de S_NAR no anel quinolínico da DC (ver equações logo a seguir).

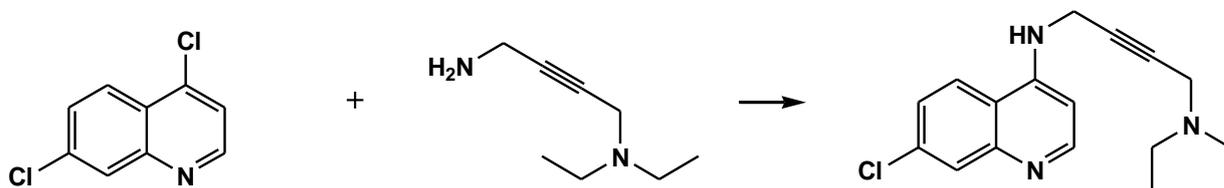
REAÇÃO DE TOSILAÇÃO



REAÇÃO DE AMINAÇÃO



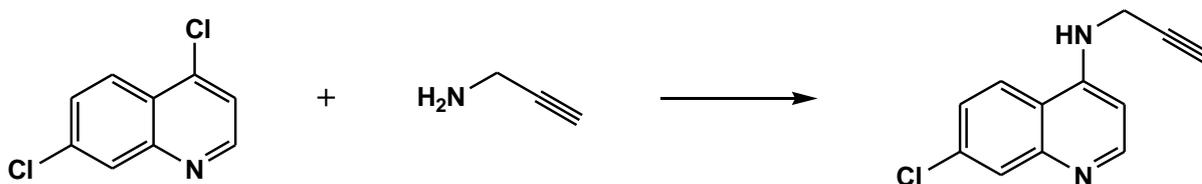
REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAR)



Contudo, não foi possível concretizar a primeira etapa da estratégia sintética indicada acima (esta tentativa foi repetida algumas vezes e com várias metodologias diferentes).

Dessa forma, após pesquisas e estudos, mudamos a estratégia e buscamos a possibilidade do ataque nucleofílico ao anel quinolínico por uma propargilamina (ver equação abaixo).

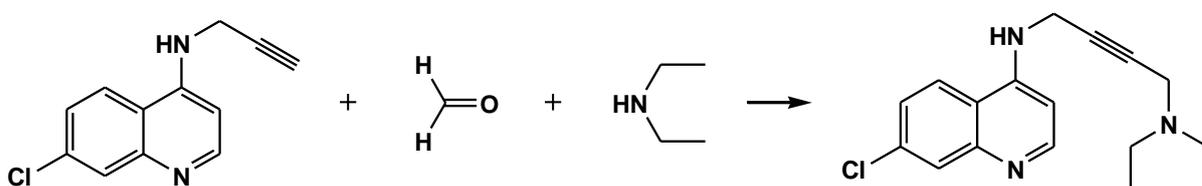
REAÇÃO DE S_NAR



A S_NAR , neste caso, foi um pouco prejudicada devido as características da propargilamina (baixo ponto de ebulição), tornando a aminação difícil, pois essa reação requer uma condição mais energética (cerca de 120 a 130 °C). Além dessa dificuldade e devido ao elevado custo da propargilamina, tentamos o uso de um solvente adequado. Após algumas tentativas com refluxo e uso de diferentes solventes, obtivemos o produto com excesso de propargilamina, sem a adição de solvente e com o uso de temperatura baixa. Para contornar isso, modificamos a aparelhagem de reação, refizemos a reação, e obtivemos um rendimento um pouco melhor, mas ainda com muito subproduto. Em vista disto, e na busca por um solvente que fosse aplicável, encontramos uma metodologia que utilizava fenol como solvente/reagente (THI et al., 2008). Por esta estratégia, há a formação de um fenolato na posição 4 do anel quinolínico que permite a reação de S_NAR com maior rendimento (92%).

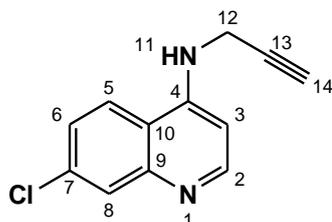
Em seguida realizamos a reação de Mannich, obtendo-se o produto desejado (ver equação abaixo) e que seria capaz, posteriormente, de complexar-se a íons de paládio(II), mas apesar de várias tentativas não conseguimos caracterizar o produto da complexação.

REAÇÃO DE MANNICH



Em paralelo, resolvemos adotar outras estratégias de síntese para a obtenção de novas quinolinas e fizemos mais duas substâncias conhecidas na literatura com a ideia de modificar suas estruturas, no entanto ainda não concluímos essa etapa.

De toda forma, as substâncias isoladas até o momento foram enviadas para avaliação farmacológica como anti-inflamatório (antiartrite) e leishmanicida, visto que o núcleo quinolínico é descrito na literatura com atividade em diversos outros tipos de enfermidades.

5.2.1 Caracterização da *N*-(prop-2-inil)-7-cloro-quinolin-4-amina (PCQ).

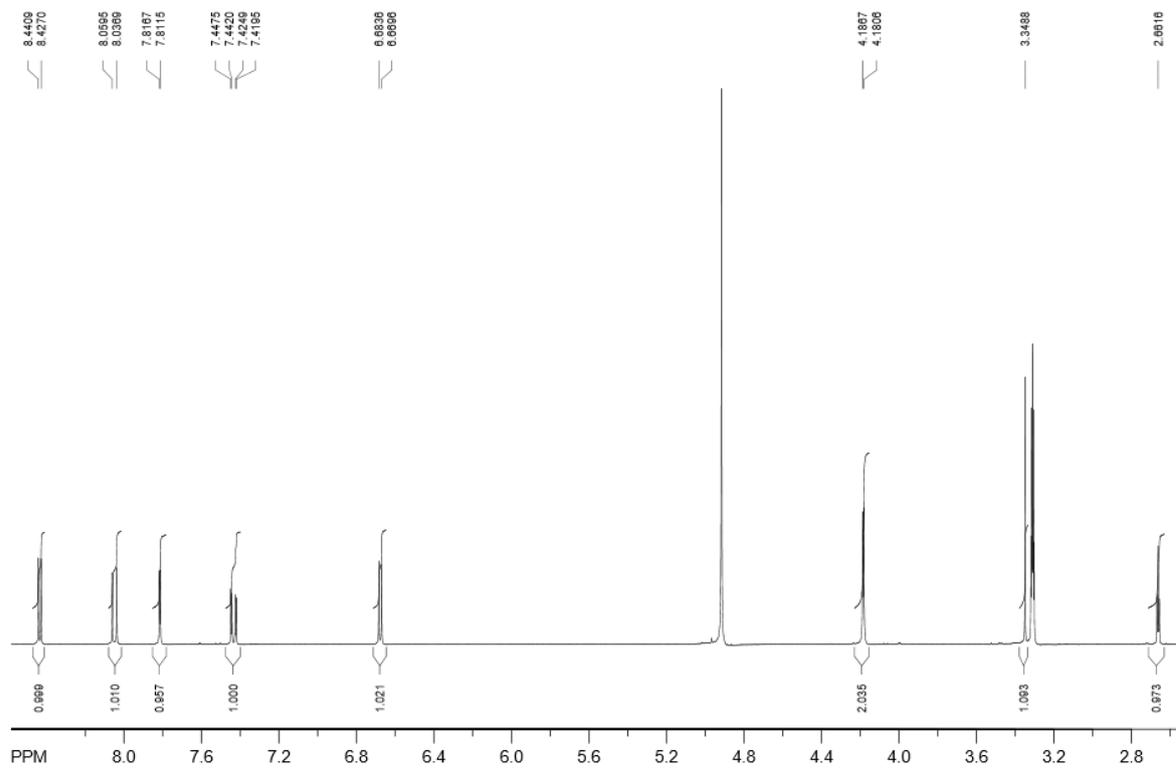
A síntese do composto PCQ foi confirmada por técnicas de espectroscopia de RMN e IV. Os dados do RMN de ^1H , presentes na tabela 11 e na figura 28, comprovam a formação do composto, mostrando os cinco sinais para hidrogênios aromáticos com deslocamentos químicos entre $\delta = 8,43$ e $6,67$ ppm e três sinais para os hidrogênios alifáticos com $\delta = 4,18$ a $2,66$ ppm. O sinal com $\delta = 3,44$ ppm é correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, o sinal com $\delta = 2,66$ ppm é referente ao sinal do hidrogênio ligado ao carbono metínico terminal, é um tripleto, pois há um acoplamento com os hidrogênios metilênicos do carbono 12. Os sinais com $\delta = 3,31$ e $4,87$ ppm são referentes ao Metanol deuterado (CD_3OD) utilizado como solvente na preparação da amostra.

Tabela 11 - Dados de RMN de ^1H referentes a PCQ.

δ (multiplicidade)	Integral	J (Hz)	Atribuição
2,66 (t)	1H	2,48	14
3,34 (s)	1H	-	11
4,18 (d)	2H	2,45	12
6,67 (d)	1H	5,59	3
7,43 (dd)	1H	8,91 e 2,14	6
7,81 (d)	1H	2,22	8
8,04 (d)	1H	8,91	5
8,43 (d)	1H	5,58	2

Fonte: Autora, 2014.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H da PCQ.



Fonte: Autora, 2014.

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C foram observados os sinais condizentes com a estrutura. Na tabela 12 e figura 29 observa-se os nove sinais referentes aos carbonos aromáticos (com δ de 152,46 a 100,99 ppm) e três sinais (com δ de 80,42 a 33,01 ppm) referentes aos sinais dos carbonos alifáticos.

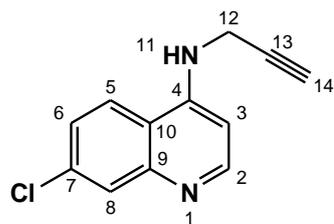
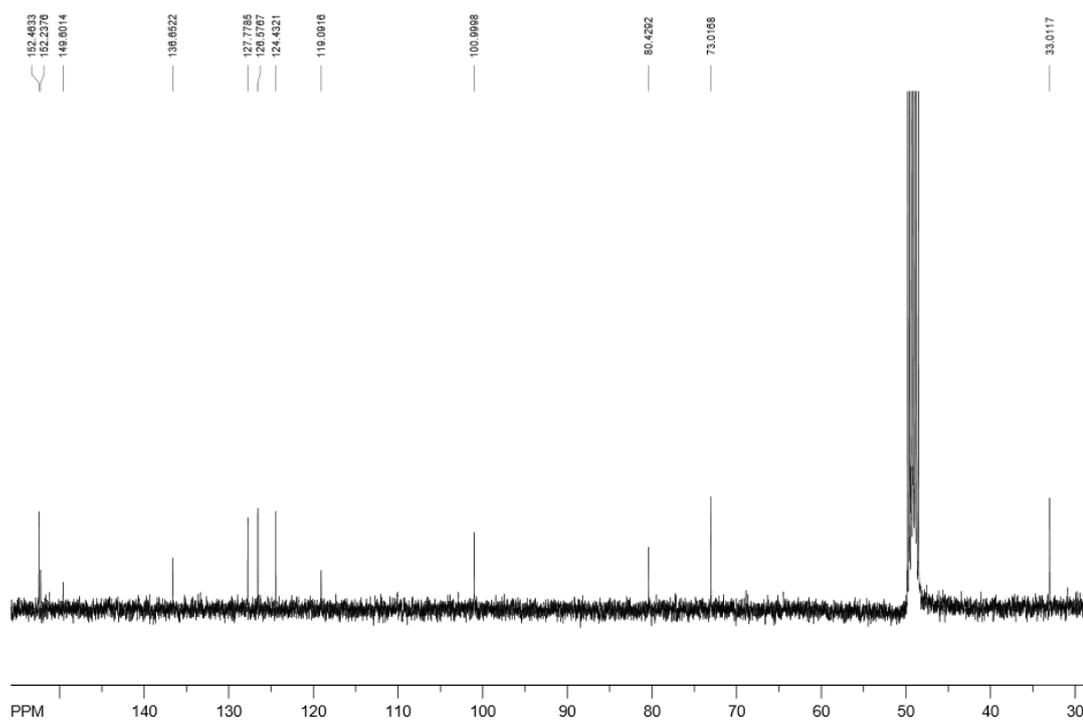


Tabela 12 - Dados de RMN de ^{13}C (PCQ).

δ (ppm)	Atribuição
152,46	C-4
152,23	C-2
149,60	C-9
136,65	C-7
127,77	C-8
126,57	C-6
124,43	C-5
119,09	C-10
100,99	C-3
80,42	C-13
73,01	C-14
33,01	C-12

Fonte: Autora, 2014.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C da PCQ.

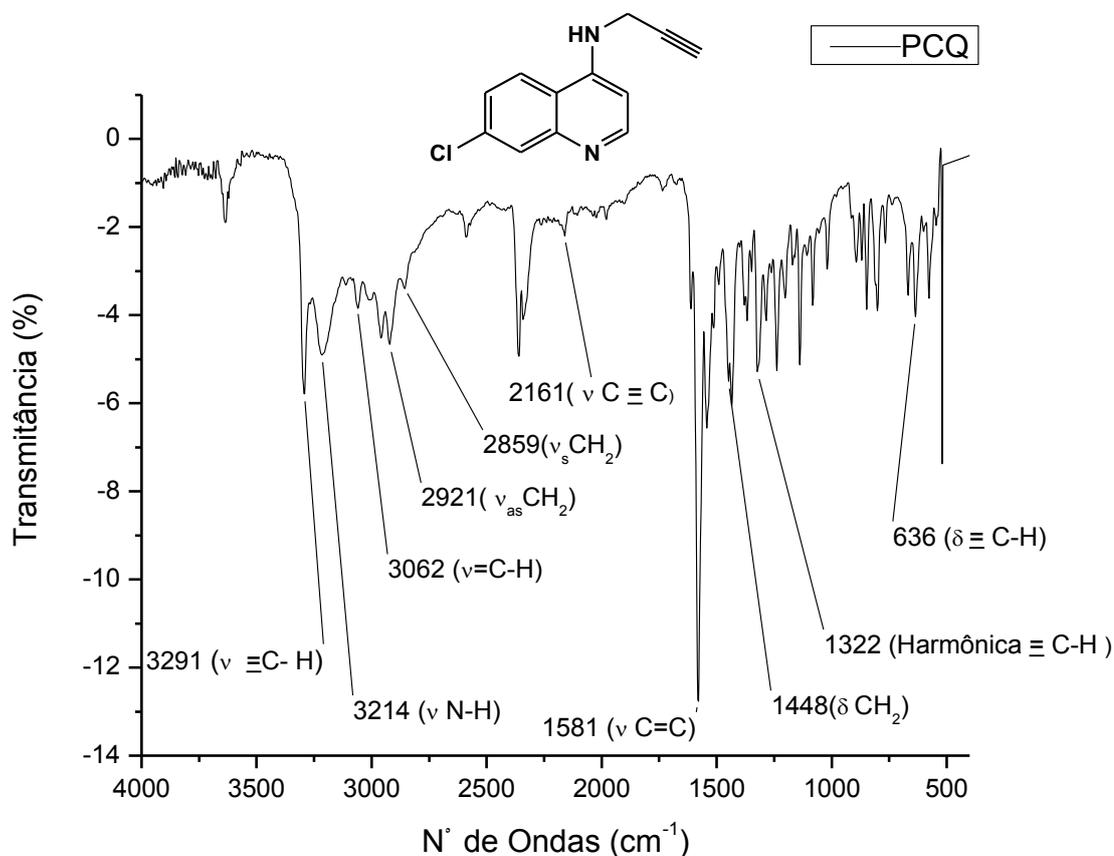


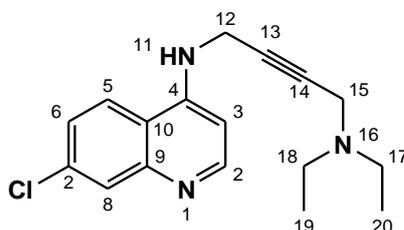
Fonte: Autora, 2014.

Estes dados são consistentes com outros encontrados na literatura, por exemplo (STARCEVIC et al., 2012) em que os resultados encontram-se descritos a seguir: δ 8.40 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.18 (1 H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.43 (1 H, dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). Mostrando assim uma coerência nos dados e análises realizadas.

No Espectro de IV, realizado pela técnica de ATR, o composto PCQ apresentou o espectro mostrado na figura 30, onde são observadas as bandas de absorção de estiramento em: 3291 e 2161 referentes as ligações ($\nu \equiv \text{CH}$) e ($\nu \text{C} \equiv \text{C}$), respectivamente, que estão presentes na estrutura proposta, o estiramento 3214 ($\nu \text{N-H}$), correspondente ao nitrogênio alifático ligado ao anel quinolínico e as bandas de estiramento das ligações do anel quinolínico 3062 ($\nu = \text{CH}$), 1581 ($\nu \text{C} = \text{C}$). Além de estiramento referentes a cadeia alifática 2921 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$), 2859 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$), e deformações angulares, da cadeia alifática 1448 (δCH_2) e 636 ($\equiv \text{C-H}$) com sua harmônica 1322 ($\equiv \text{C-H}$), confirmando a estrutura proposta.

Figura 30 - Espectro de Infravermelho do composto PCQ.



5.2.2 Caracterização da *N*-(4-(dietilamino)but-2-ynil)-7-cloro-quinolin-4-amina (DAQ)

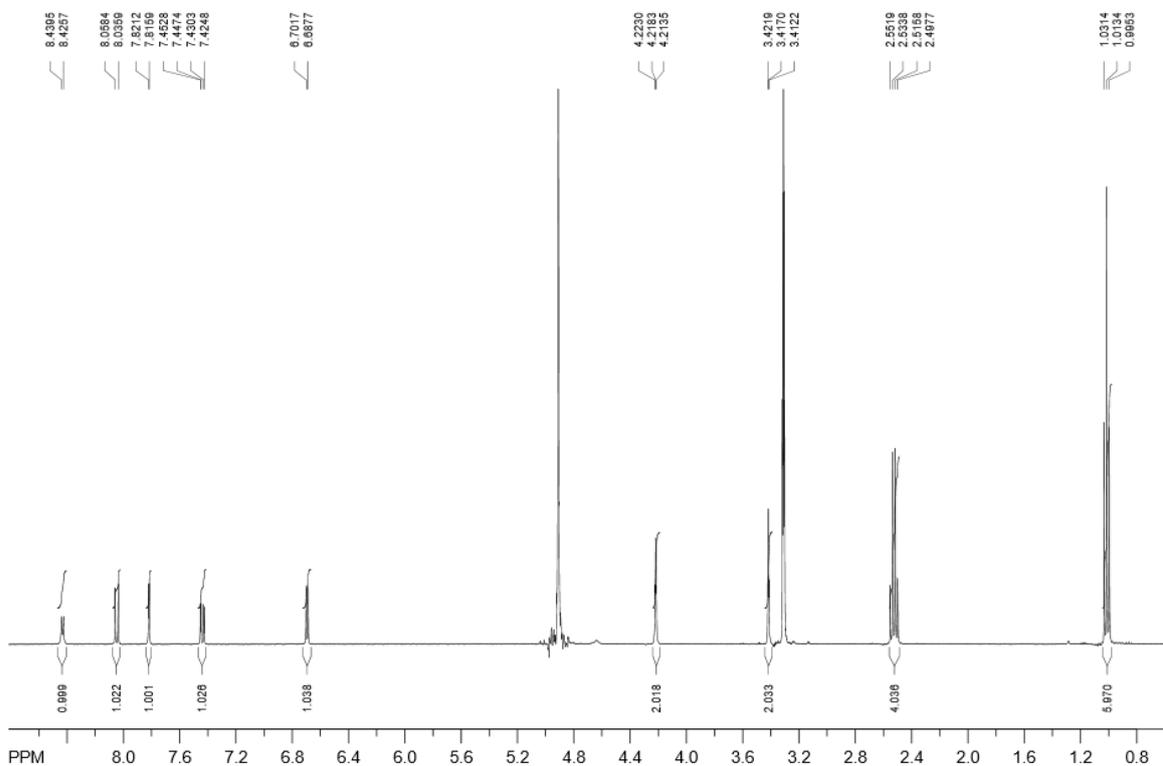
Para o composto DAQ observou-se um espectro de RMN de ^1H muito semelhante ao composto anterior, permanecendo os mesmos cinco sinais dos hidrogênios quinolínicos com deslocamentos químicos entre $\delta=8,43$ a $6,69$ ppm, mas diferenciando apenas no maior número de hidrogênios alifáticos, visto que na DAQ há maior cadeia alifática (com δ de $4,21$ e $1,01$ ppm). Isso pode ser visualizado na Tabela 13 e na figura 31.

Tabela 13 - Dados de RMN de ^1H (DAQ).

δ (multiplicidade)	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,01 (t)	6H	7,21	19 e 20
2,52 (q)	4H	7,23	18 e 17
3,41 (t)	2H	1,91	15
4,21 (t)	2H	1,91	12
6,69 (d)	1H	5,62	3
7,43 (dd)	1H	2,15 e 9,03	6
7,81 (d)	1H	2,12	8
8,04 (d)	1H	9,01	5
8,43 (d)	1H	5,53	2

Fonte: Autora, 2014.

Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto DAQ.



Fonte: Autora, 2014.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto DAQ, presente na tabela 14 e figura 32, foi observado um padrão semelhante ao do composto anterior. Os valores de deslocamento dos nove carbonos quinolínicos se mantiveram muito próximos ($\delta = 152,37$ a $101,19$ ppm). Já nos carbonos da cadeia alifática foram observados mais sinais, devido a maior cadeia da DAQ. Os deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos estão entre $\delta = 82,36$ a $12,19$ ppm. Embora haja seis carbonos a mais, apenas três sinais são observados, isso se deve ao fato de existir dois conjuntos de carbonos que são correspondentes entre si, são simétricos. Sendo assim, existem dois sinais ao invés de quatro, como seria esperado.

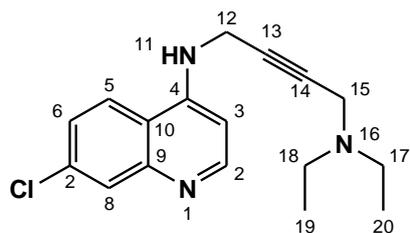
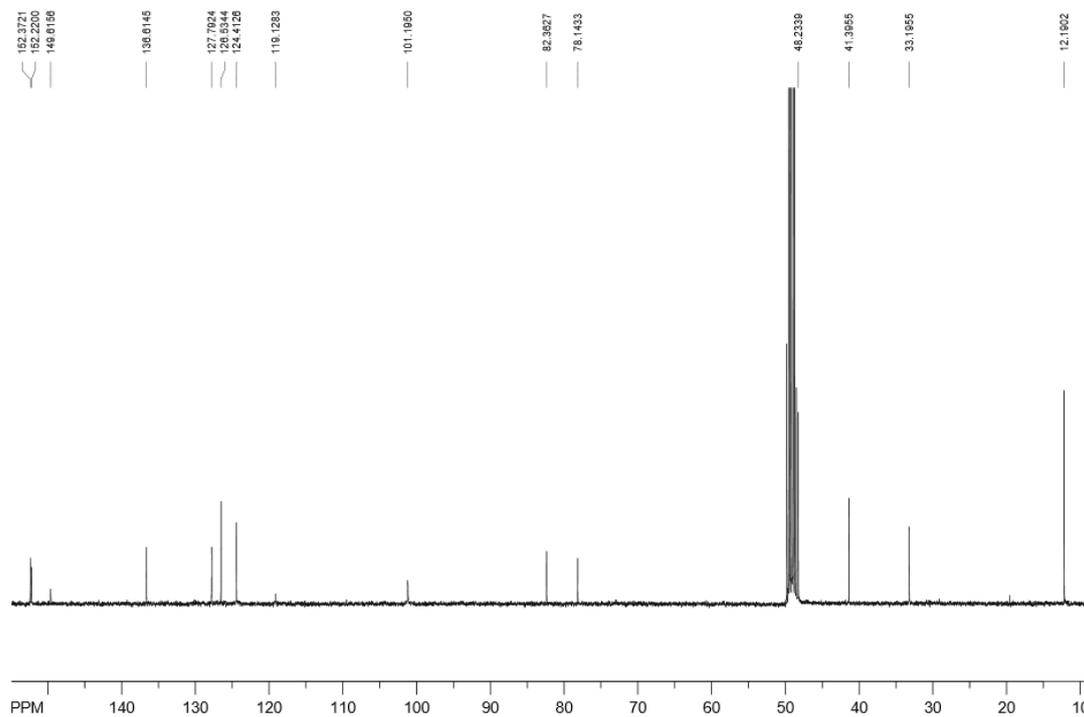


Tabela 14 - Dados de RMN de ^{13}C (DAQ).

δ (ppm)	Atribuição
152,37	C-4
152,22	C-2
149,61	C-9
136,61	C-7
127,79	C-8
126,53	C-6
124,41	C-5
119,12	C-10
101,19	C-3
82,36	C-13
78,14	C-14
48,23	C-17 e C-18
41,39	C-15
33,19	C-12
12,19	C-19 e C-20

Fonte: Autora, 2014.

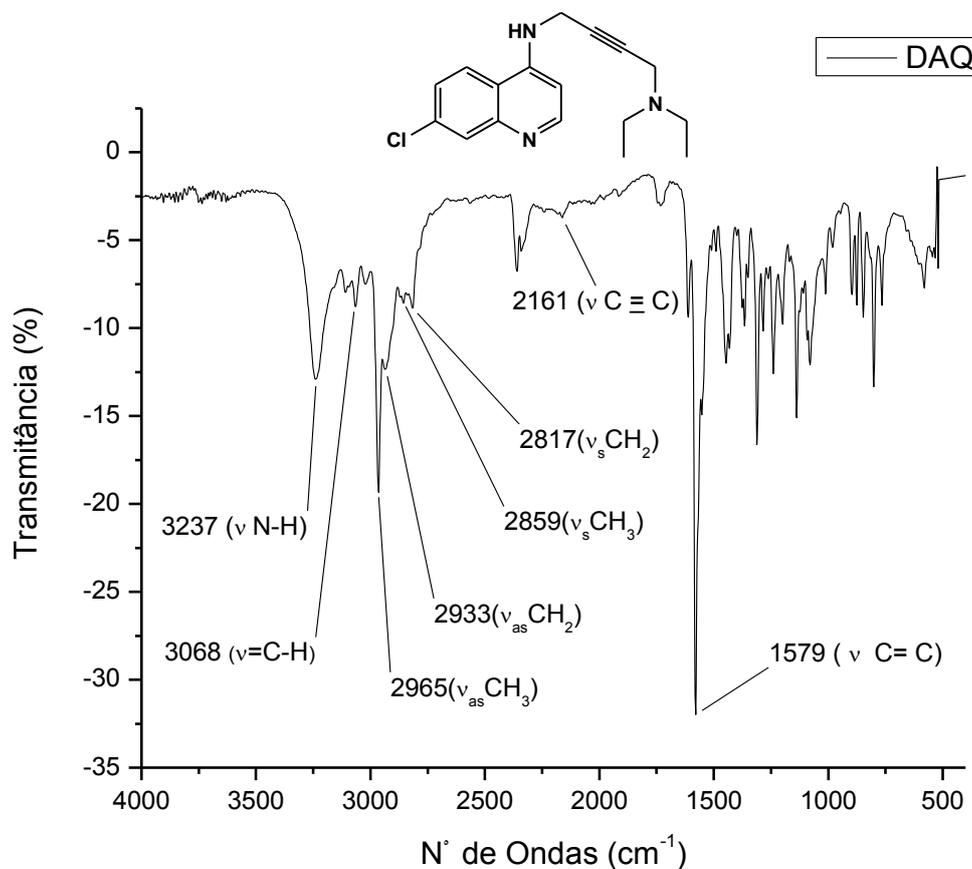
Figura 32 - RMN de ^{13}C da DAQ.



Fonte: Autora, 2014.

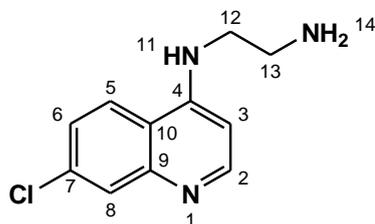
O espectro de IV-VIS, obtido pela técnica de ATR, do composto DAQ (Figura 33) é bem semelhante a análise anterior, com pequenas variações devido a semelhanças das estruturas dos compostos. São semelhantes as bandas de estiramento 3237 (ν N-H), 3068 (ν =CH), 2161 (ν C \equiv C), 1579 (ν C=C) e 2933 e 2815 (ν_{as} CH $_2$ e ν_{s} CH $_2$). Diferindo das bandas de estiramentos 2965 e 2859 (ν_{as} CH $_3$ e ν_{s} CH $_3$) e na ausência da banda de estiramento referente ao alcino terminal, confirmando a estrutura proposta.

Figura 33 - Espectro de Infravermelho DAQ.



Fonte: Autora, 2014.

5.2.3 Caracterização da *N*-(2-aminoetil)-7-cloroquinolin-4-amina (CEQ).



Da mesma forma que para os compostos anteriores o espectro de RMN de ¹H é semelhante aos mesmos com deslocamentos químicos variando de δ=8,35 a 6,56 ppm, para os cinco sinais dos hidrogênios quinolínicos, divergindo apenas no maior número de hidrogênios alifáticos que são apenas dois sinais nos deslocamentos δ=3,44 e 2,96 ppm (Tabela 15, figura 34). Os sinais dos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênios não aparecem provavelmente

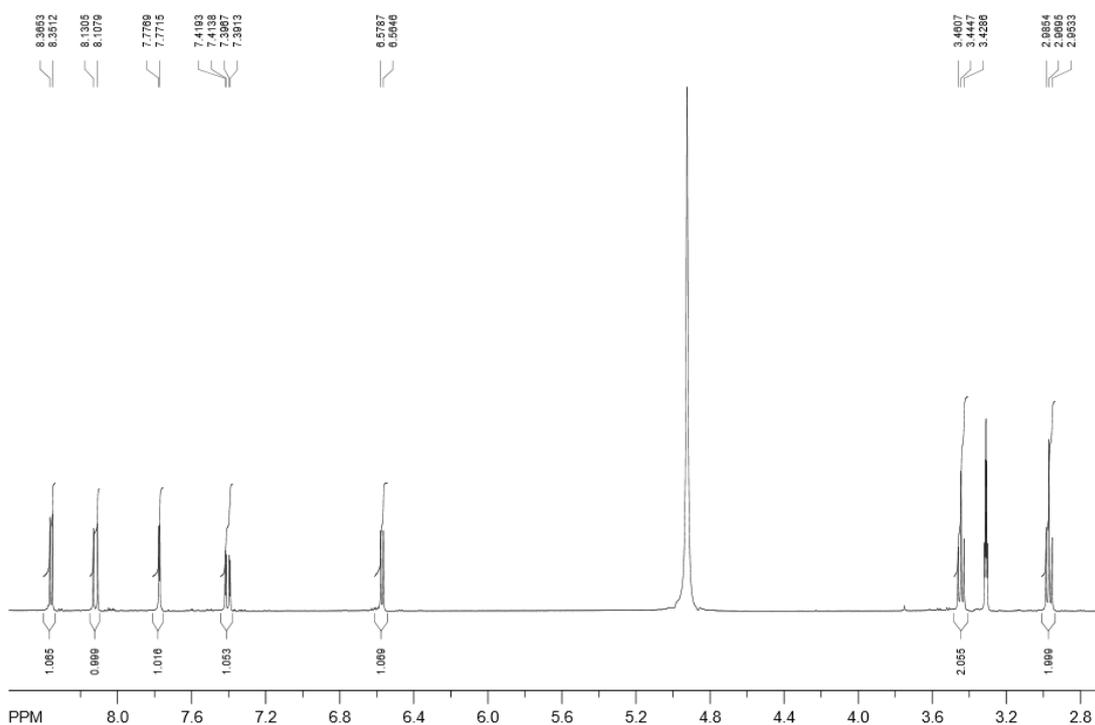
pela grande possibilidade de troca de hidrogênio por deutério, presente no solvente deuterado utilizado na dissolução da amostra.

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H (CEQ).

δ (multiplicidade)	Integral	J (Hz)	Atribuição
2,96 (t)	2H	6,41	13
3,44 (t)	2H	6,42	12
6,56 (d)	1H	5,66	3
7,40 (dd)	1H	2,21 e 9,00	6
7,77 (d)	1H	2,15	8
8,12 (d)	1H	9,00	5
8,35 (d)	1H	5,56	2

Fonte: Autora, 2014.

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H da CEQ.



Fonte: Autora, 2014.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto CEQ, presente na tabela 16 e figura 35, foi observado um padrão semelhante aos compostos anteriores. Os valores de deslocamento dos nove carbonos quinolínicos se mantiveram muito próximos ($\delta=152,98$ a $99,84$ ppm). Na cadeia alifática há apenas dois carbonos com deslocamentos químicos $\delta= 46,45$ e $40,96$ ppm.

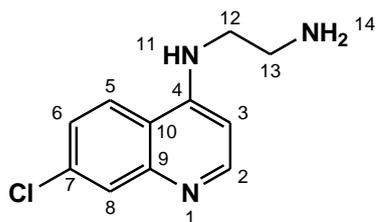
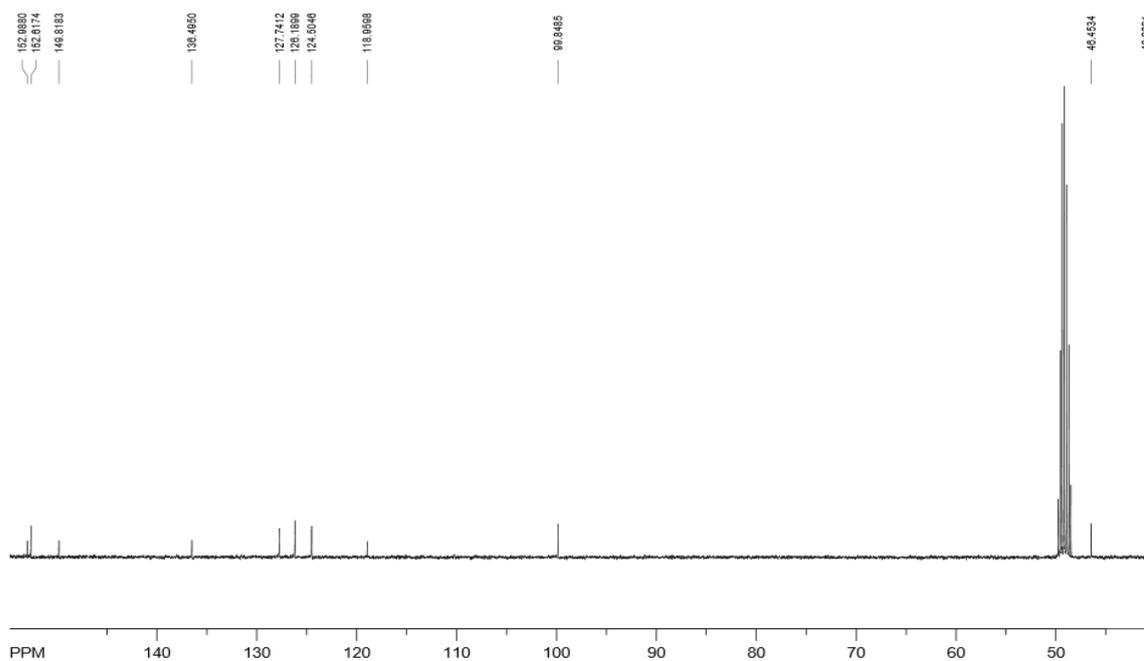


Tabela 16 - Dados de RMN de ^{13}C do composto CEQ.

δ (ppm)	Atribuição
152,98	C-4
152,61	C-2
149,81	C-9
136,49	C-7
127,74	C-8
126,18	C-6
124,50	C-5
118,95	C-10
99,84	C-3
46,45	C-12
40,96	C-13

Fonte: Autora, 2014.

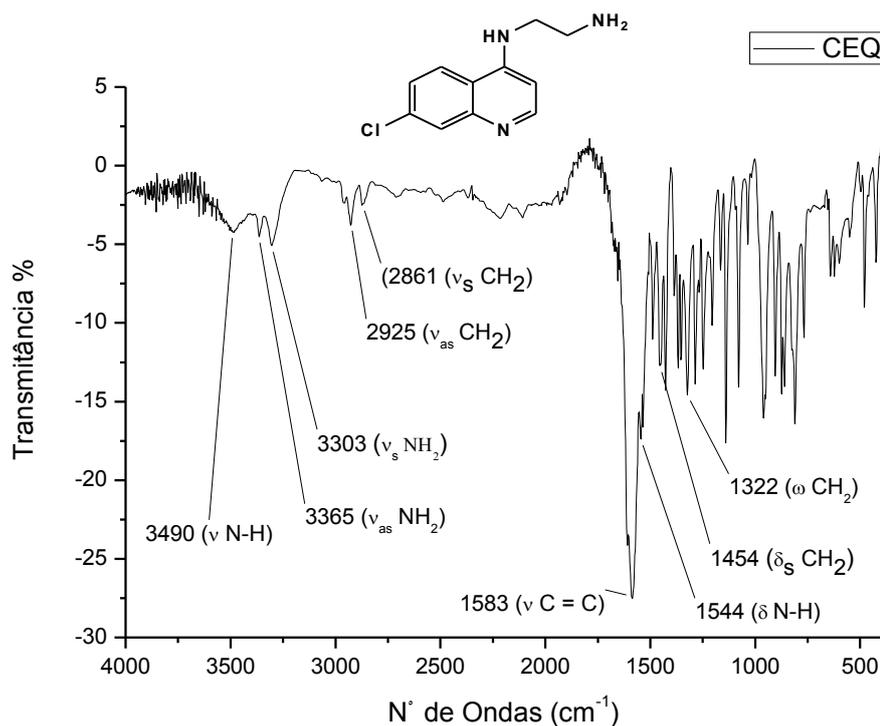
Figura 35 - RMN de ^{13}C da CEQ.



Fonte: Autora, 2014.

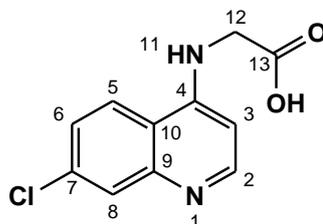
O espectro de IV-VIS, obtido pela técnica de ATR, do composto CEQ pode ser visto na figura 36. Apresentou as bandas de estiramentos 3490 (ν N-H), 3365 (ν_{as} NH₂), 3303 (ν_s NH₂), 2925 (ν_{as} CH₂), 2861 (ν_s CH₂) e 1583 (ν C=C). E as deformações angulares 1544 (δ N-H), 1454 (δ_s CH₂), 1322 (ω CH₂).

Figura 36 - Espectro de Infravermelho da CEQ.



Fonte: Autora, 2014.

5.2.4 Caracterização do Ácido 2-(7-cloroquinolin-4-ilamino)acético (GIQ).



Da mesma forma que para os compostos anteriores o espectro de RMN de ¹H (Tabela 17 e figura 37) é semelhante aos anteriores, com deslocamentos químicos variando de $\delta=8,40$

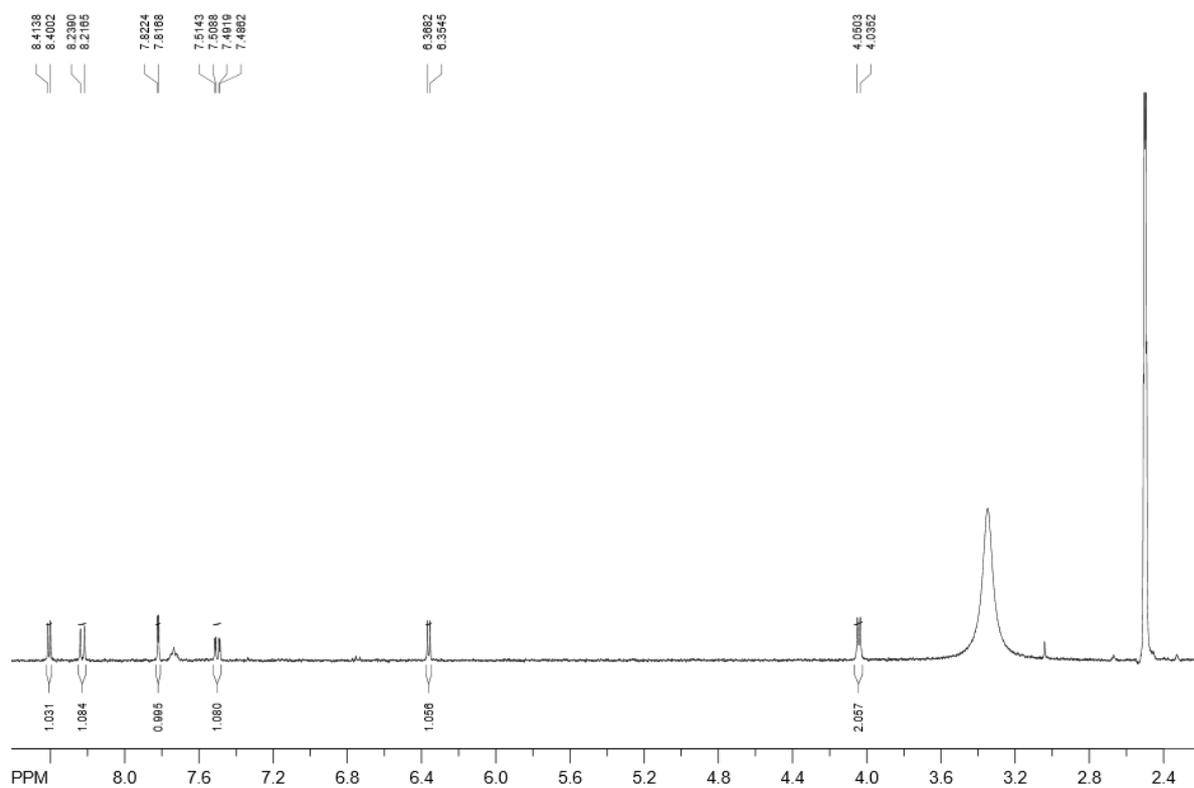
a 6,36 ppm, para os cinco sinais dos hidrogênios quinolínicos, diferenciando apenas no menor número de hidrogênios alifáticos que é apenas um sinal com deslocamento $\delta=4,04$ ppm. O sinal do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio não aparece provavelmente pela grande possibilidade de troca de hidrogênio por deutério do solvente deuterado utilizado na dissolução da amostra. O sinal em $\delta= 2,50$ ppm é o pico referente ao solvente e em $\delta=3,3$ ppm a água.

Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H (GIQ).

δ (multiplicidade)	Integral	J (Hz)	Atribuição
4,04 (d)	2H	6,05	12
6,36 (d)	1H	5,45	3
7,49 (dd)	1H	2,22 e 9,00	6
7,81 (d)	1H	2,24	8
8,22 (d)	1H	9,01	5
8,40 (d)	1H	5,44	2

Fonte: Autora, 2014.

Figura 37 - Espectro RMN de ^1H da GIQ.



Fonte: Autora, 2014.

Os valores para os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do composto GIQ são condizentes com os encontrados em (STARCEVIC et al., 2012): δ 171.35 (C=O), 151.98, 150.72, 149.29, 134.12, 127.84, 124.86, 124.15, 117.98, 99.80, 45.27 (CH₂), confirmando a estrutura do composto. Vale lembrar que surgiram alguns outros picos, que provavelmente é referente a produto de degradação, visto que essa análise só foi realizada algum tempo após a síntese (Tabela 18 e figura 37).

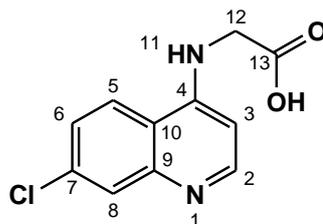
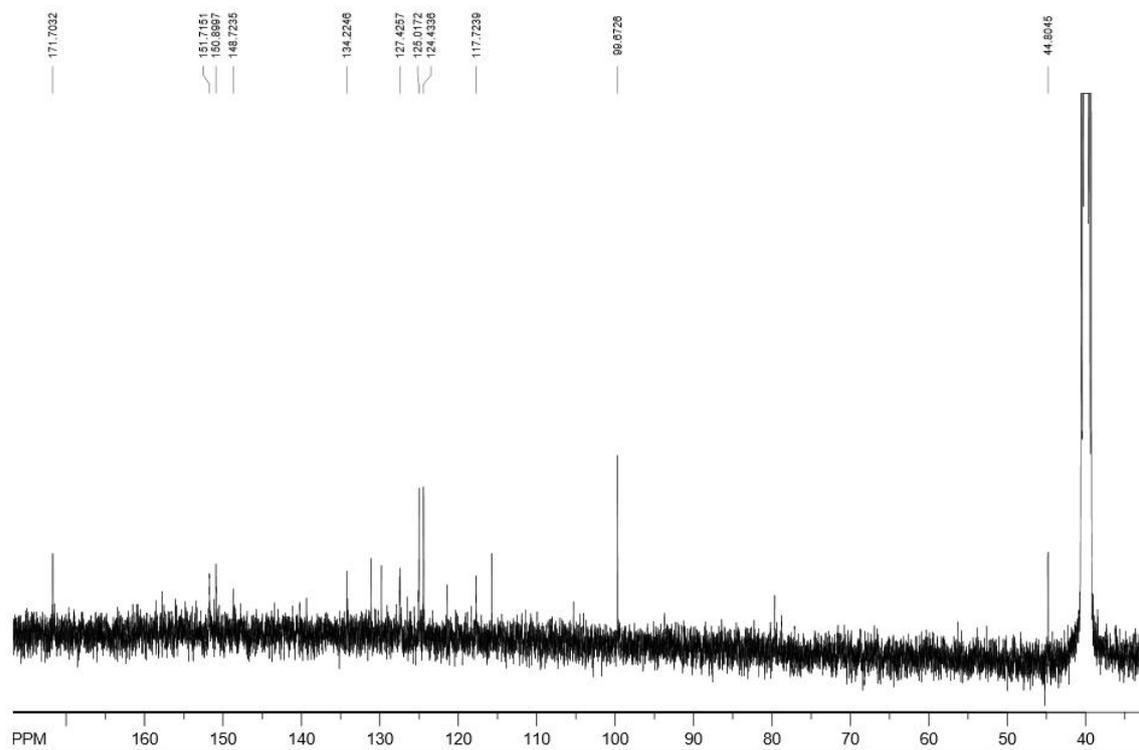


Tabela 18 - Dados de RMN de ^{13}C do composto GIQ.

δ (ppm)	Atribuição
171,70	C-13, C=O
151,71	C-4
150,89	C-2
148,72	C-9
134,22	C-7
127,42	C-8
125,01	C-6
124,43	C-5
117,72	C-10
99,67	C-3
44,80	C-12, CH ₂

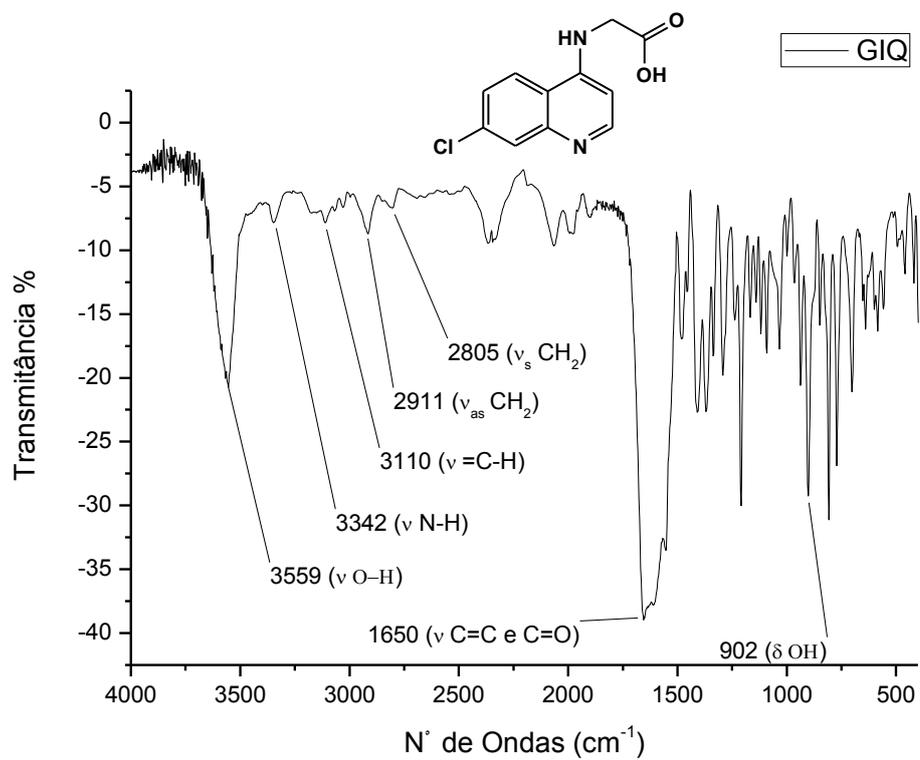
Fonte: Autora, 2014.

Figura 38- RMN de ^{13}C da GIQ.

Fonte: Autora, 2014.

O espectro de IV-VIS, obtido pela técnica de ATR, do composto GIQ pode ser observado na figura 39. Apresentou os estiramentos 3559 (ν OH), característico de moléculas monoméricas (uma banda de estiramento fraca e aguda), 3342 (ν N-H), 2911 (ν_{as} CH_2), 2805 (ν_{s} CH_2) e uma banda larga entre 1700 a 1500 referentes aos (ν C=C; C=O e N=C). E a deformação angular 902 (δ O-H).

Figura 39 - Espectro de Infravermelho da GIQ.



Fonte: Autora, 2014.

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os compostos sintetizados foram obtidos com médio a bom rendimento, todos eles foram caracterizados por técnicas de Espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e Infravermelho.

Essas substâncias têm em comum o grupo farmacofórico 4-aminoquinolínico, importante para atividade contra a malária. E os testes contra a malária estão sendo feitos no Laboratório de Malária do Instituto de Pesquisa René Rachou, da Fundação Oswaldo Cruz, no Estado de Minas Gerais.

Em paralelo, amostras também foram enviadas para avaliação farmacológica contra Leishmania e Artrite, visto a ação dos derivados quinolínicos frente a essas doenças.

Apenas uma parte do trabalho de síntese foi concluída e as moléculas devem ter suas cadeias modificadas para uma posterior complexação com metais.

7 REFERÊNCIAS

AHMAD, N. M. Quinolines. In: LI, J. J.; GRIBBLE, G. **Palladium in Heterocyclic Chemistry**. 2. ed. Elsevier, v. 26, Cap. 12, p. 658, 2006.

ARANGO, V. et al. Synthesis and leishmanicidal activity of quinoline–triclosan and quinoline–eugenol hybrids. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p. 3445–3454, 2012.

BLOLAND, P. B. Drug Resistance in malaria. **World Health Organization**, p. 32, 2001.

BOECHAT, N. et al. New Compounds Hybrids 1H-1,2,3-Triazole-Quinoline Against Plasmodium falciparum. **Chem Biol Drug Des**, v. 84, p. 325–332, 2014.

BONFANTE, H. L. et al. Avaliação do Uso da Hidroxicloroquina no Tratamento da Osteoartrite Sintomática de Joelhos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 208-212, jul/ago 2008.

BRASIL. **INFORME DA ATENÇÃO Nº 45**. BRASÍLIA: Ministério da Saúde-Secretaria de atenção a Saúde, 2008. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/dab>>. Acesso em: 30 Julho 2014.

BRASIL. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil 2009**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde, Diretoria Técnica de Gestão, Série A. Brasília. 2009.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. 1. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, v. 44, 2013.

BRAY, P. G.; WARD, S. A.; O'NEILL, P. M. Quinolines and artemisinin: chemistry, biology and history. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 295, p. 33-38, 2005.

BRIGHT, A. T.; WINZELER, E. A. Resistance mapping in malaria. **Nature**, v. 498, 2013.

BRUCE-CHWATT, L. J. **Malaria: Principles and Practice of Malariology**. Edinburgh: Churchill Livingstone, v. I, 1988.

CAPANA, E. Battista Grassi entomologist and the Roman School of malariology. **Parassitologia**, v. 50, p. 201-211, 2008.

CARTER, R.; MENDIS, K. N. Evolutional and historical aspects of the burden of malaria. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 15, n. 4, p. 564-594, 2002.

CASAGRANDE, M. et al. Novel amodiaquine congeners as potent antimalarial agents. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, p. 6813–6823, 2008.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **CDC**, 2012. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>>. Acesso em: 07 Junho 2014.

COX, F. E. G. History of the discovery of the malaria and their vectors. **Parasites & vectors.**, v. 3, n. 5, 2010.

CUNICO, W. et al. Fármacos antimalariais- história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 49-55, 2008.

DOBSON, M. J. the Malariology Centenary. **Parassintologia**, v. 41, n. 1-3, p. 21-32, 1999.

EBELING, G. et al. The trans-Chlorometalacion of Hetero-Substituted Alkynes: A Facile Entry to Unsymmetrical Palladium YCY' (Y, Y'=NR₂, PPh₂, OPPh₂, and SR) 'Pincer'Complexes. **Organometallics**, v. 21, p. 3221-3227, 2002.

EGAN, T. J. Structure-Function Relationships in Chloroquine and Related 4-Aminoquinoline Antimalarials. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 1, p. 113-123, 2001.

EGAN, T. J. Hemozoin formation. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 157, p. 127-136, 2007.

EGAN, T. J. et al. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 283-291, 2000.

EGAN, T. J.; KUTER, D. Dual-functioning antimalarials that inhibit the chloroquine-resistance transporter. **Future Microbiol.** , v. 8, n. 4, p. 475–489, 2013.

EKOUE-KOVI, K. et al. Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. **Bioorg Med Chem**, v. 17, n. 1, p. 270–283, 2009.

FAURANT, C. From bark to weed: the history of artemisinin. **Parasite**, Fontainebleau, v. 18, p. 2015-218, 2011.

FITCH, C. D.. Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs. **Life Sciences**, v. 74, p. 1957-1972, 2004.

FMUSP. Patologia de Febres Hemorrágicas FMUSP- Malária. **Medicina USP**, 2013.
Disponível em: <<http://www2.fm.usp.br/pfh/mostrahp.php?origem=pfh&xcod=Malaria>>.
Acesso em: 25 Outubro 2014.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. MALÁRIA: ASPECTOS HISTÓRICOS E QUIMIOTERAPIA. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 05, p. 1271-1278, 2008.

GILDENHUYS, J. et al. The Single Crystal X-ray Structure of β -Hematin DMSO Solvate Grown in the Presence of Chloroquine, a β -Hematin Growth-Rate Inhibitor. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, p. 1037–1047, 2013.

GINSBURG, H.; WARD, S. A.; BRAY, P. G. An integrated model of chloroquine action. **Parasitology Today**, v. 15, p. 357-360, 1999.

GORKA, A. P.; DIOS, A.; ROEPE, P. D. Quinoline Drug-Heme Interactions and Implications for Antimalarial Cytostatic versus Cytocidal Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 56, p. 5231-5246, 2013.

GRASSI, B.; BIGNAMI, A.; BASTIANELLI, G. Ulteriore ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani sul corpo del zanzarone. **Atti Reale Accad Lincei**, v. 8, p. 21-28, 1899.

GREENWOOD, D. The quinine connection. **J. Antimicrob. Chemother**, v. 30, n. 4, p. 417-427, 1992.

GRYZLO, B.; KULIG, K. Quinoline – a Promising Fragment in the Search for New Antimalarials. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 332-344, 2014.

GUEYE, C. S. et al. The challenge of artemisinin resistance can only be met by eliminating *Plasmodium falciparum* malaria across the Greater Mekong subregion. **Malaria Journal**, v. 13, n. 1, p. 286, Julho 2014.

GUO, M. et al. Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives bearing a quinoline moiety as potent antimicrobial agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4358–4361, 2013.

JENSEN, M.; MEHLHORN, H. Seventy-five years of Resochin® in the fight against malaria. **Parasitol Res**, v. 105, n. 3, p. 609–627, 2009.

KAUR, K. et al. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 3245–3264, 2010.

KIMURA, T. et al. The antimalarial drugs chloroquine and primaquine inhibit pyridoxal kinase, an essential enzyme for vitamin B6 production. **FEBS Letters**, v. 588, p. 3673–3676, 2014.

KNELL, A. J. **Malaria**. Oxford: Oxford University press, 1991.

KONCAREVIC, S.; BOGUMIL, R.; BECKER, K. SELDI-TOF-MS analysis of chloroquine resistant and sensitive Plasmodium falciparum strains. **Proteomics**, v. 7, p. 711–721, 2007.

KOROLKOVAS, A. **Essentials of Medicinal Chemistry**. 2. ed. New York: Wiley, 1988.

KUMAR, A. et al. Synthesis and bioevaluation of hybrid 4-aminoquinoline triazines as a new class of antimalarial agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 18, p. 6530–6533, 2008.

KUMAR, A. et al. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline–acridine hybrids as antimalarial agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 20, p. 7059–7063, 2010.

KUMAR, A. et al. 4-Anilinoquinoline triazines: A novel class of hybrid antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 676–690, 2011.

MANOHAR, S.; KHAN, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of 4-aminoquinoline–triazine conjugates. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 20, p. 322–325, 2010.

MANOHAR, S.; TRIPATHI, M.; RAWAT, D. S. 4-Aminoquinoline Based Molecular Hybrids as Antimalarials: An Overview. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1706–1733, 2014.

MANZALI DE SÁ, I. A resistência à cloroquina e a busca de antimalaríais entre as décadas de 1960 e 1980. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 407-430, abr.-jun 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS. **Sistemas de Informação de Agravos de Notificação-Sinan Net**, 2014. Disponível em:
<<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/malaria/bases/malabrnet.def>>. Acesso em: 06 agosto 2014.

MS. **Manual de Terapêutica da Malária**. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Brasília. 2001.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 12. ed. São Paulo: Ateneu, 2011.

O'NEILL, P. M. et al. 4-Aminoquinolines: Chloroquine, Amodiaquine and Next-Generation Analogues. In: STAINES, H. M.; KRISHNA, S. **Treatment and Prevention of Malaria**. 2012. p. 318.

OLIVEIRA-FERREIRA, J. et al. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**, v. 9, Abril 2010.

OLLIARO, P. L.; GOLDBERG, D. E. The plasmodium digestive vacuole: metabolic head quarters and choice drug target. **Parasitol Today**, v. 11, p. 294-297, 1995.

PEREIRA, G. R. et al. 7-Chloroquinolinotriazoles: Synthesis by the azidealkyne cycloaddition click chemistry, antimalarial activity, cytotoxicity and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 295-309, 2014.

RADFAR, A.; DIEZ, A.; BAUTISTA, J. M. Chloroquine mediates specific proteome oxidative damage across the erythrocytic cycle of resistant *Plasmodium falciparum*. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 44, p. 2034-2042, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **RANG & DALE - FARMACOLOGIA**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RENSLO, A. R. Antimalarial Drug Discovery: From Quinine to the Dream of Eradication. **ACS Med. Chem. Lett.**, San Francisco, v. 4, p. 1126-1128, 2013.

ROSENTHAL, P. J. Antimalarial drug discovery: old and new approaches. **The Journal of Experimental Biology**, v. 206, p. 3735-3744, 2003.

RUDRAPAL, M.; CHETIA, D.; PRAKASH, A. Synthesis, antimalarial-, and antibacterial activity evaluation of some new 4-aminoquinoline derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 8, p. 3703–3711, 2013.

SCALERCIO, S. R. R. A. Estudo Teórico do mecanismo Redox de Derivados Quinolínicos na Atividade Antimalárica. 2010. 68f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

SALAS, P. F.; HERRMANN, C.; OVIRG, C. Metalloantimalarials. **Chemical Reviews**, Vancouver, v. 113, p. 3450–3492, 2013.

STARCEVIC, K. et al. Novel hybrid molecules based on 15-membered azalide as potential antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 365-378, 2012.

SULLIVAN, D. J. Theories on malarial pigment formation and quinoline action. **International Journal for Parasitology**, v. 32, p. 1645-1653, 2002.

SUNDURU, N. et al. Synthesis of novel thiourea, thiazolidinedione and thioparabanic acid derivatives of 4-aminoquinoline as potent antimalarials. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 19, p. 2570–2573, 2009.

THAKUR, A.; KHANB, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis of piperazine tethered 4-aminoquinoline-pyrimidine hybrids as potent antimalarial agents. **RSC Advances**, v. 4, p. 20729–20736, 2014.

THI, H. T. N. et al. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 6737–6746, 2008.

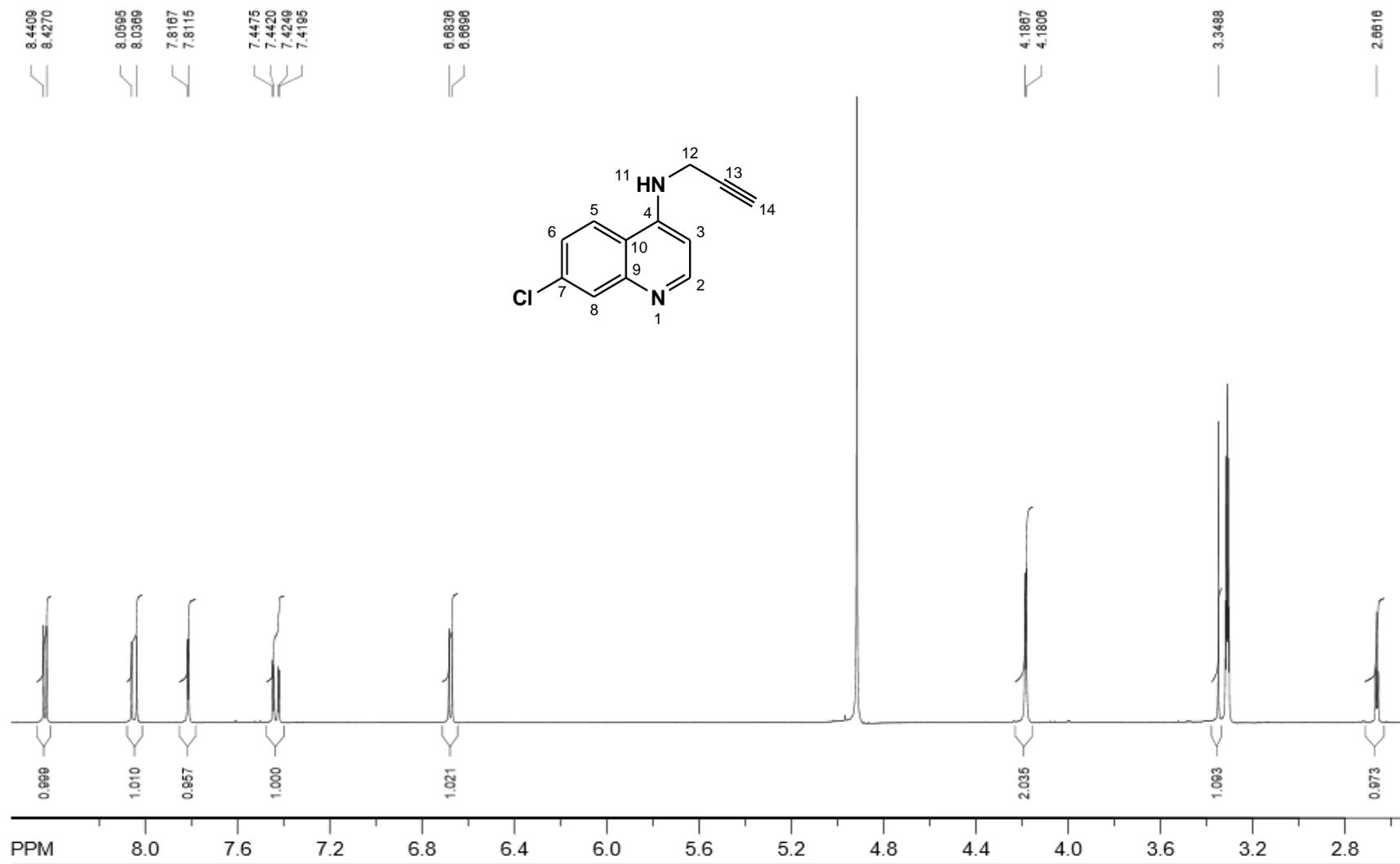
UPADHAYAYA, R. S. et al. New antiprotozoal agents: Their synthesis and biological evaluations. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23 , p. 2750–2758, 2013.

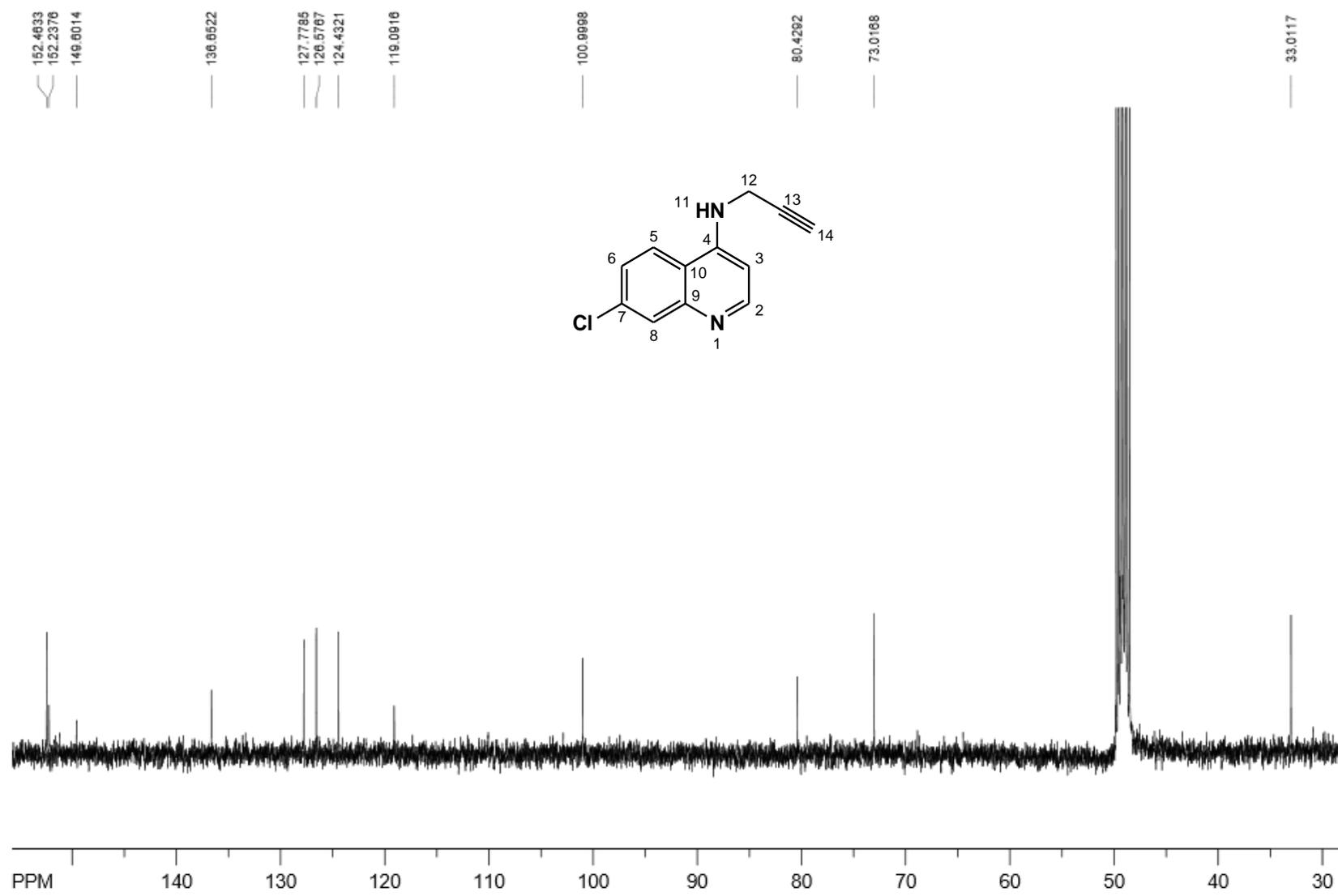
WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 3. ed. San Diego: ACADEMIC PRESS, 2008.

WERMUTH, C. G. et al. Glossary of terms used in medicinal chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 70, n. 5, p. 1129-1143, 1998.

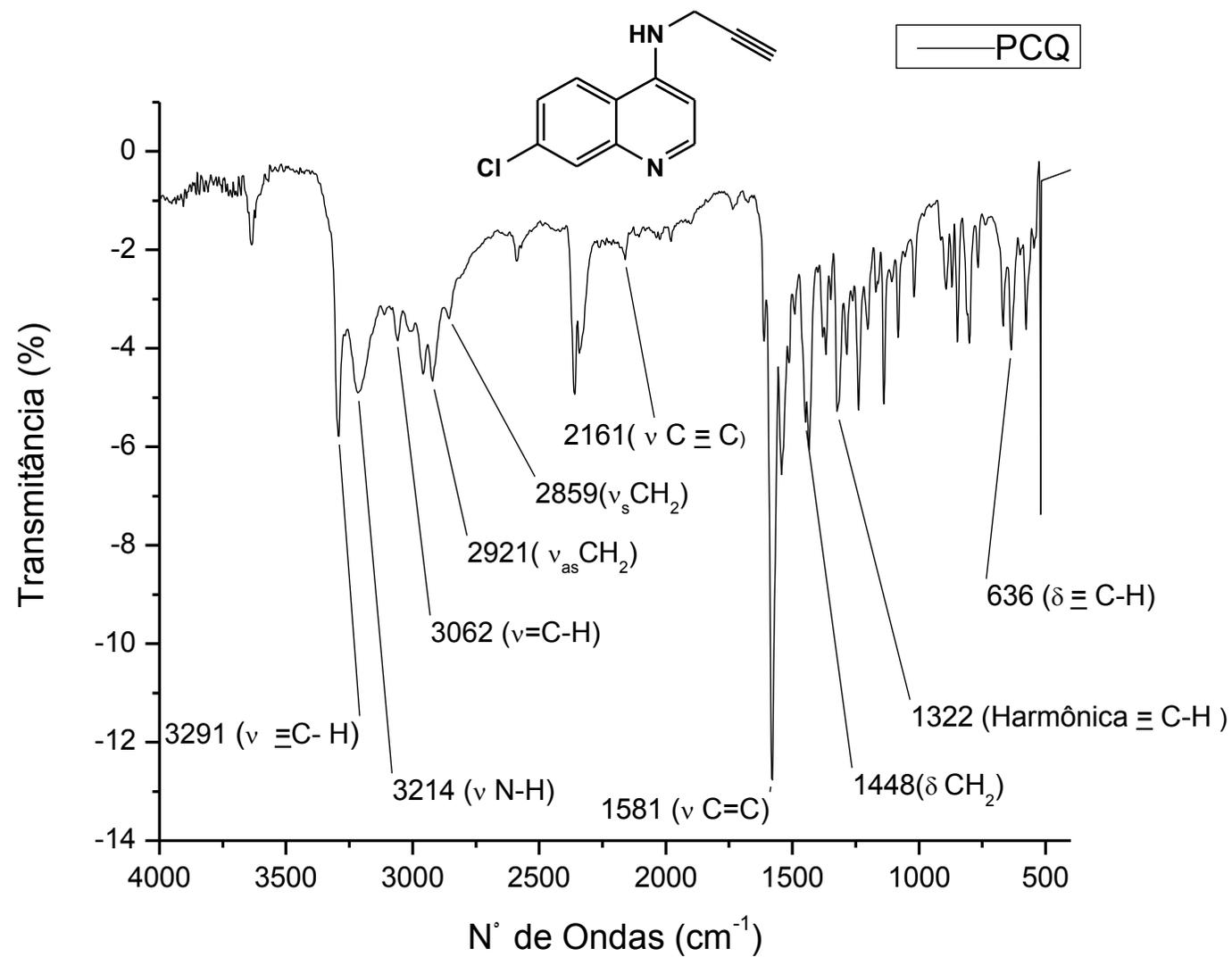
WHO. **World Malaria Report 2013**. Geneva. 2013.

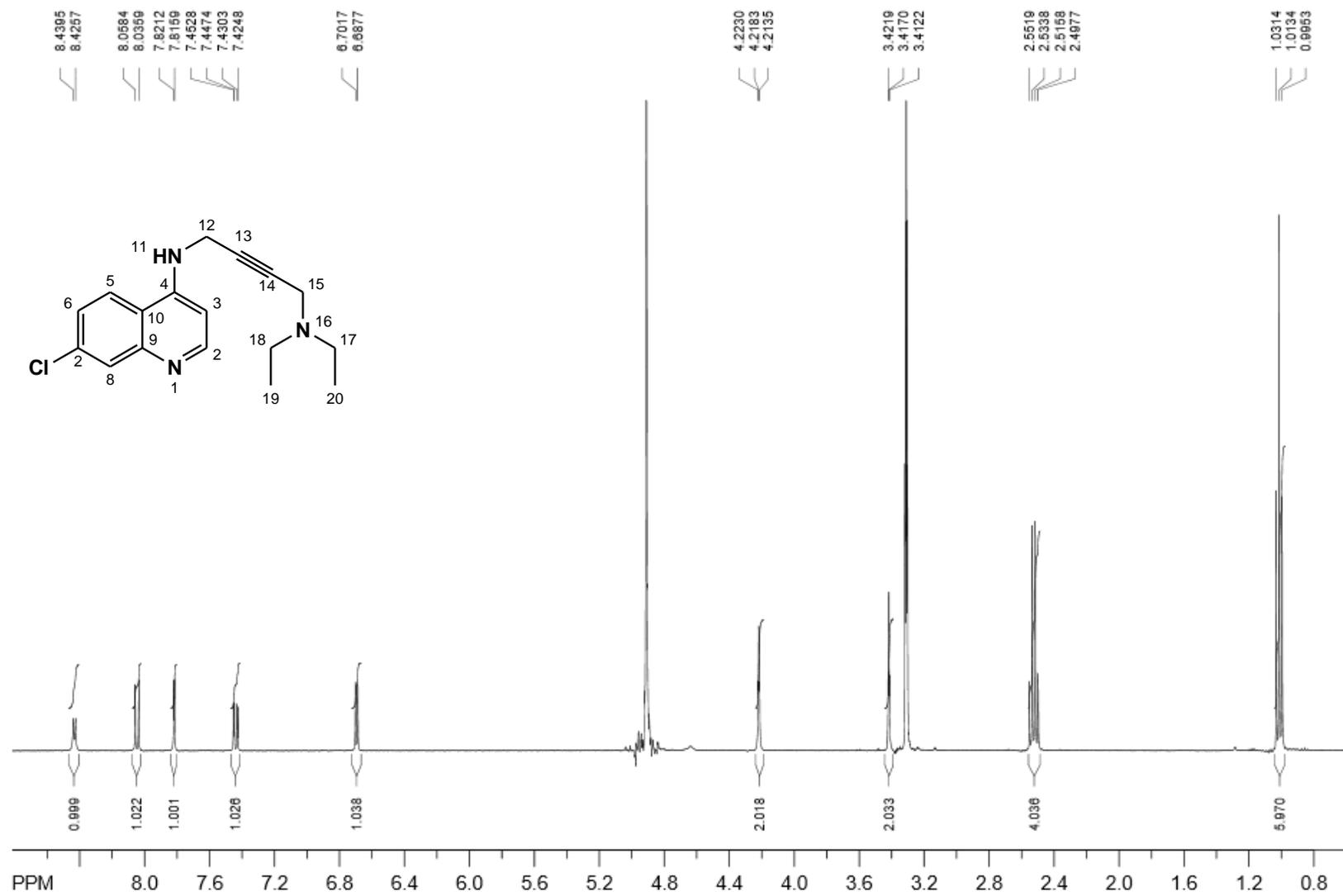
WHO. Malaria Vaccine Rainbow Tables. **World Health Organization**, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/en/>>. Acesso em: 13 agosto 2014.

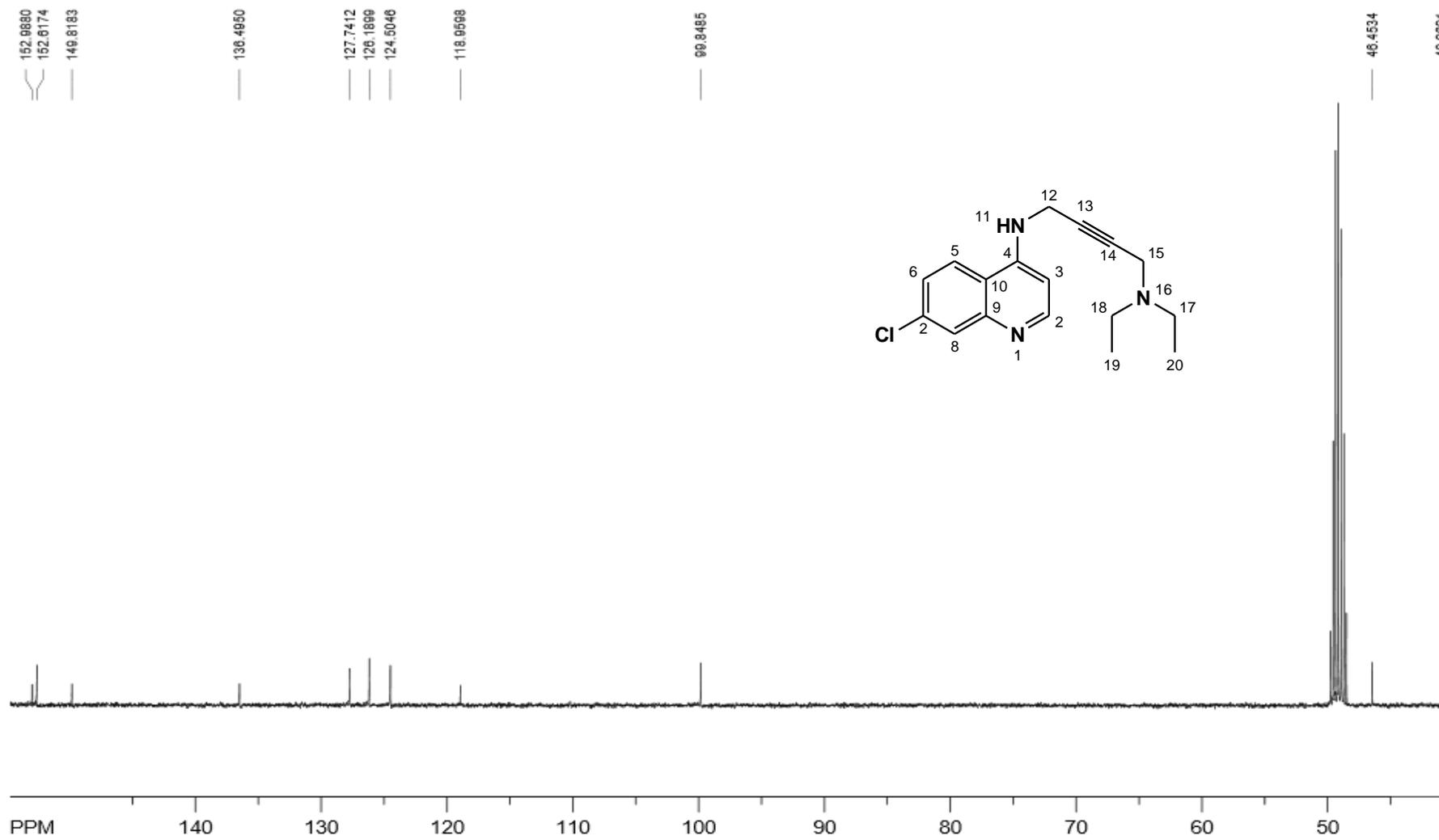
APÊNDICE A - Espectro de RMN de ^1H da PCQ (Solvente: Metanol deuterado).

APÊNDICE B - Espectro de RMN de ^{13}C da PCQ.

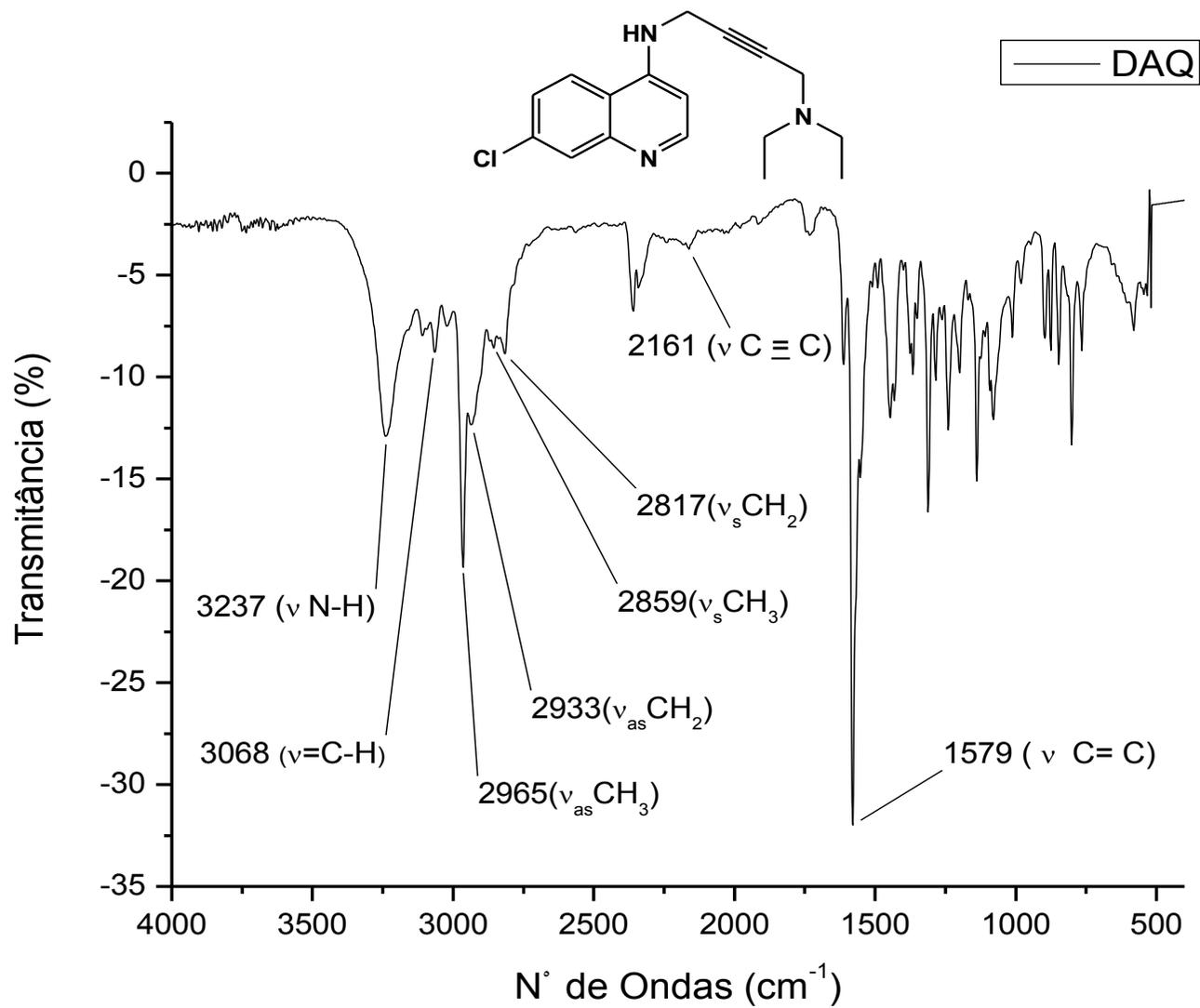
APÊNDICE C - Espectro de infravermelho do composto PCQ.

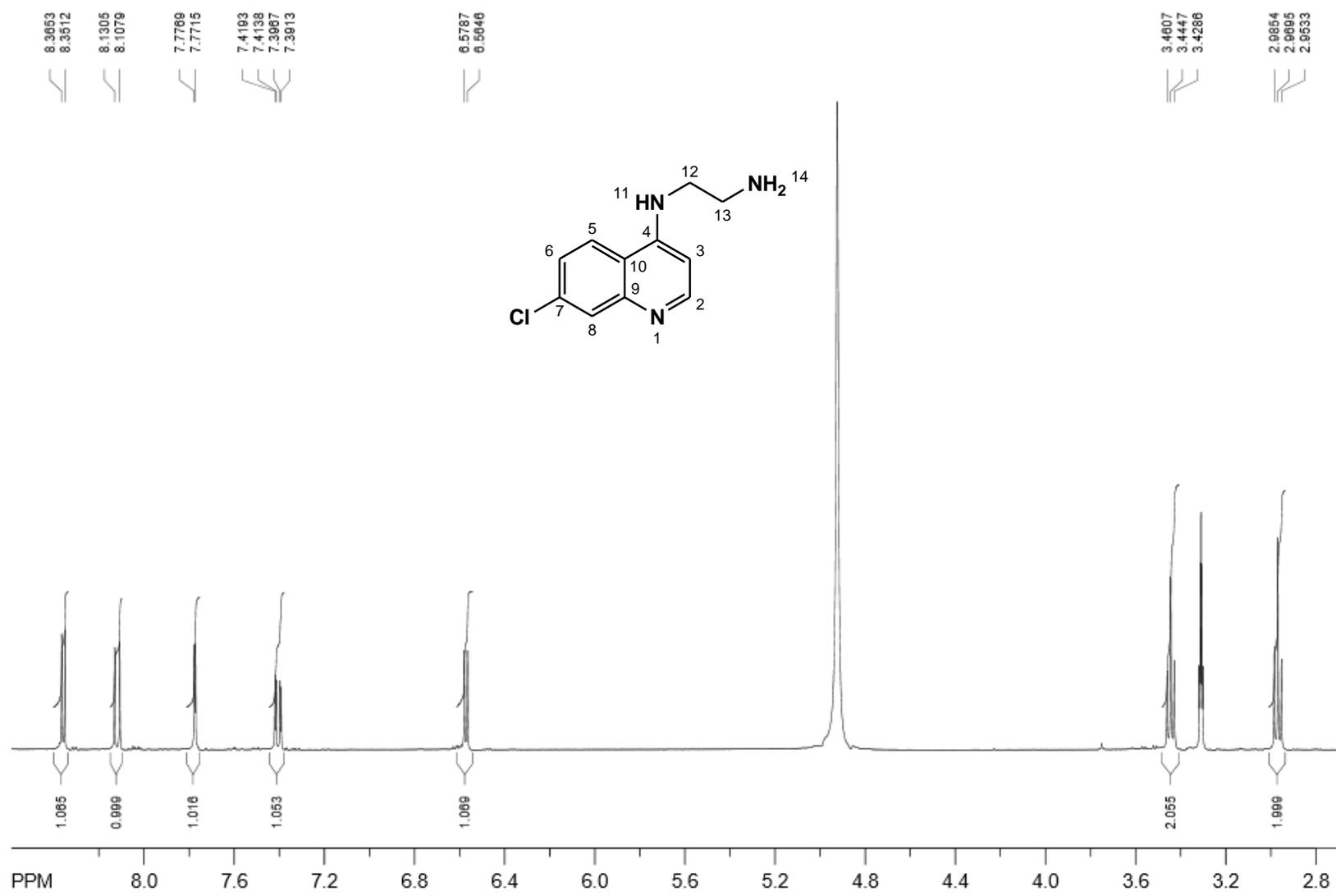


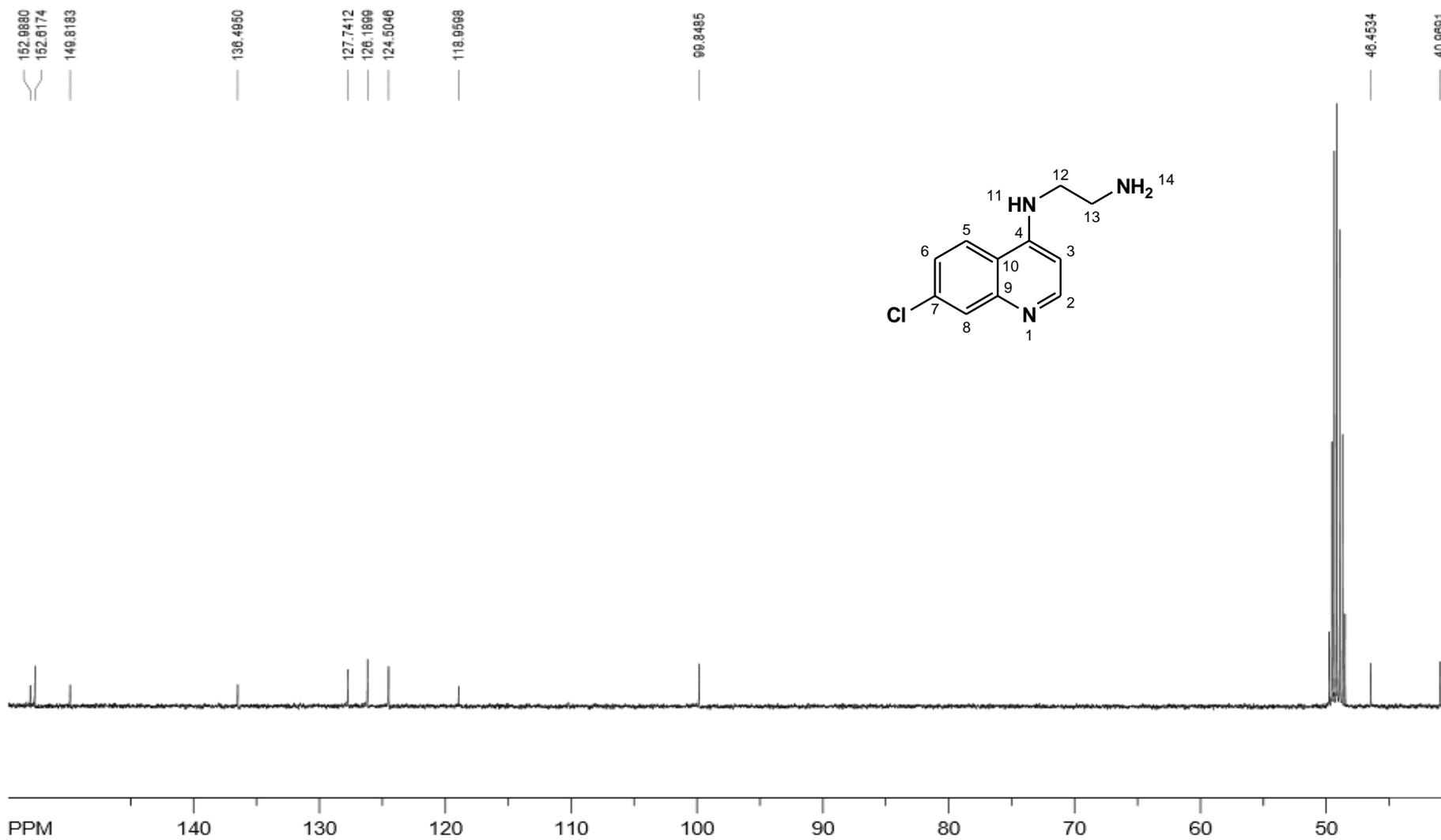
APÊNDICE D - Espectro de RMN de ^1H da DAQ (Solvente: Metanol deuterado).

APÊNDICE E - Espectro de RMN de ^{13}C da DAQ.

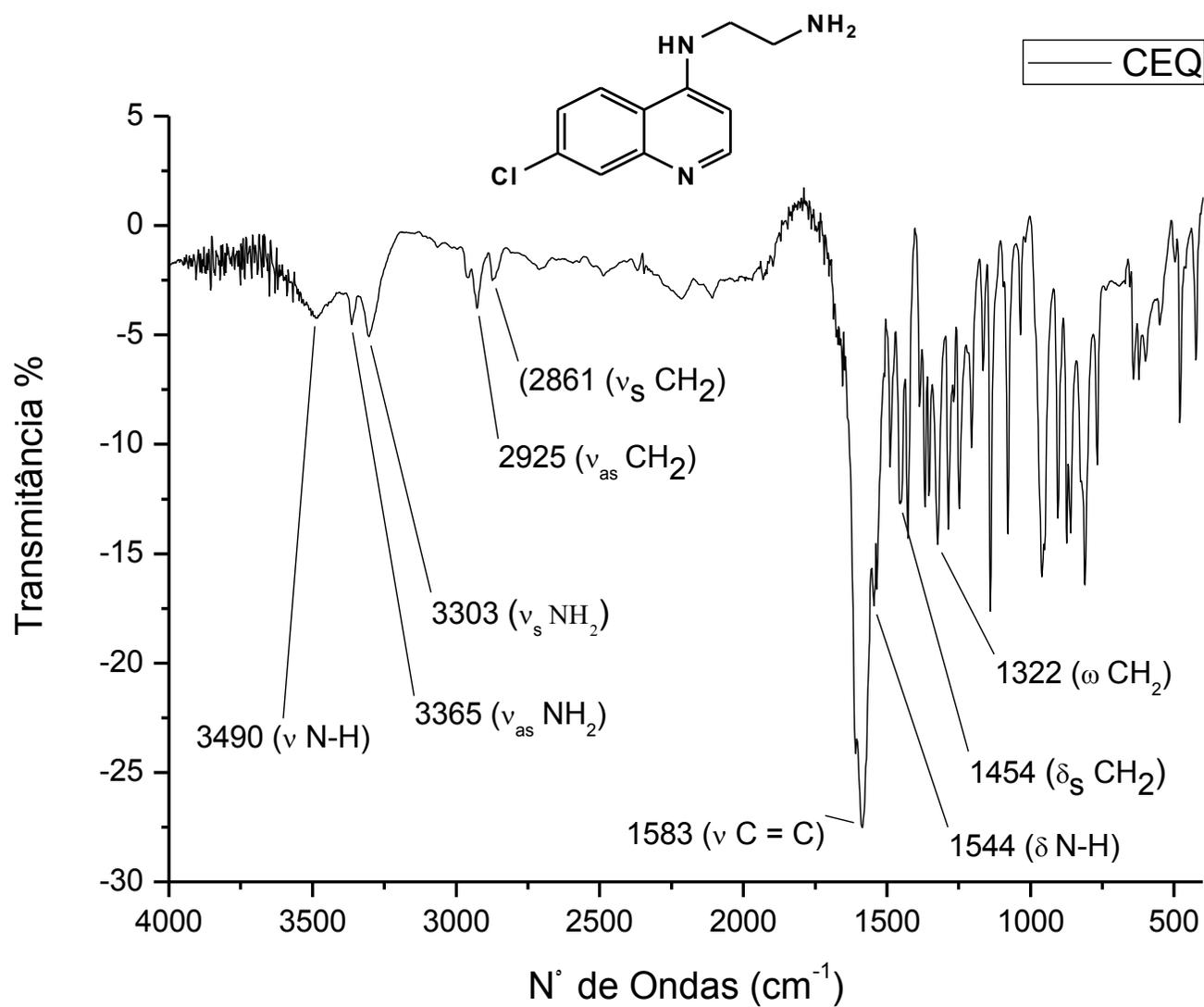
APÊNDICE F - Espectro de infravermelho do composto DAQ.

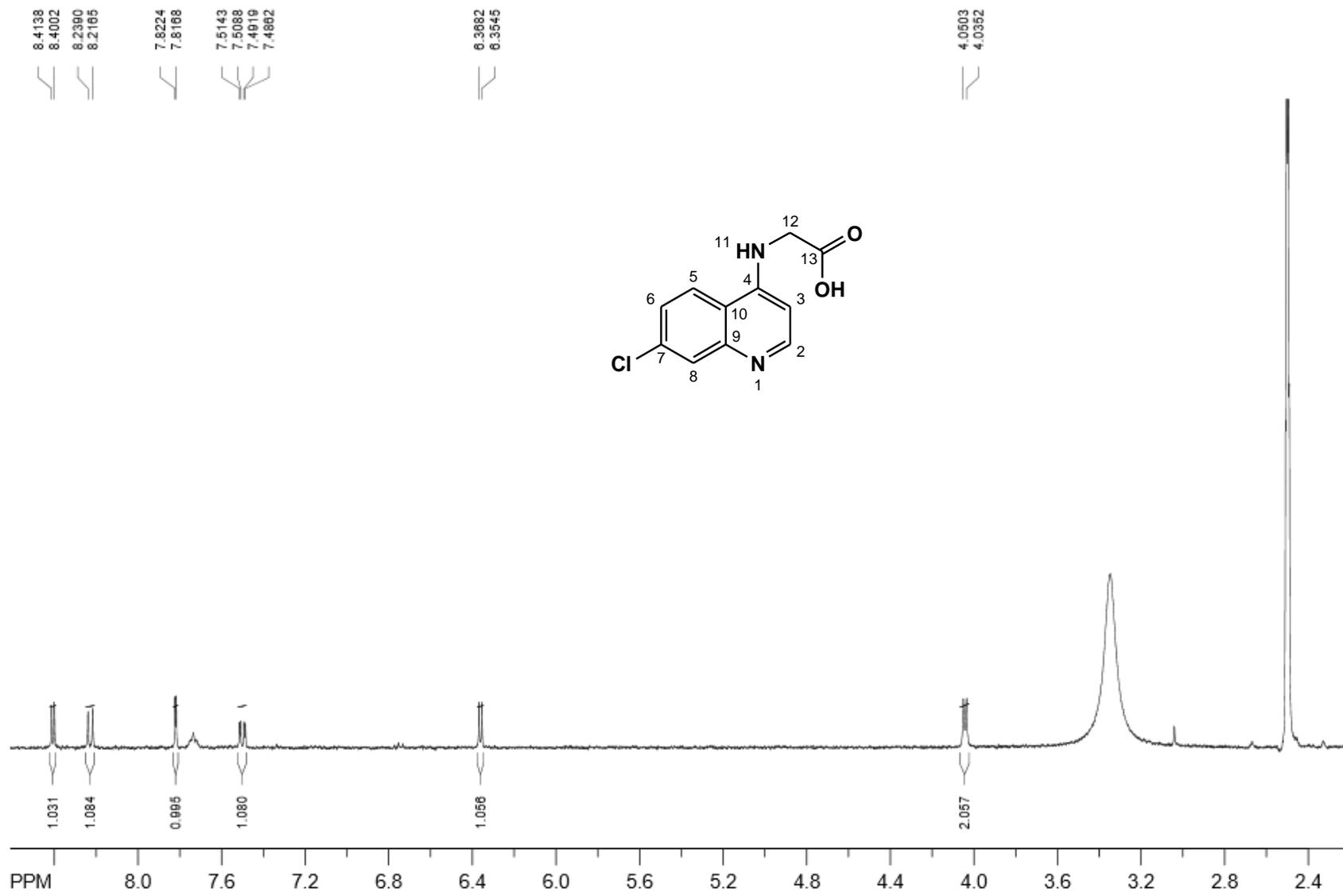


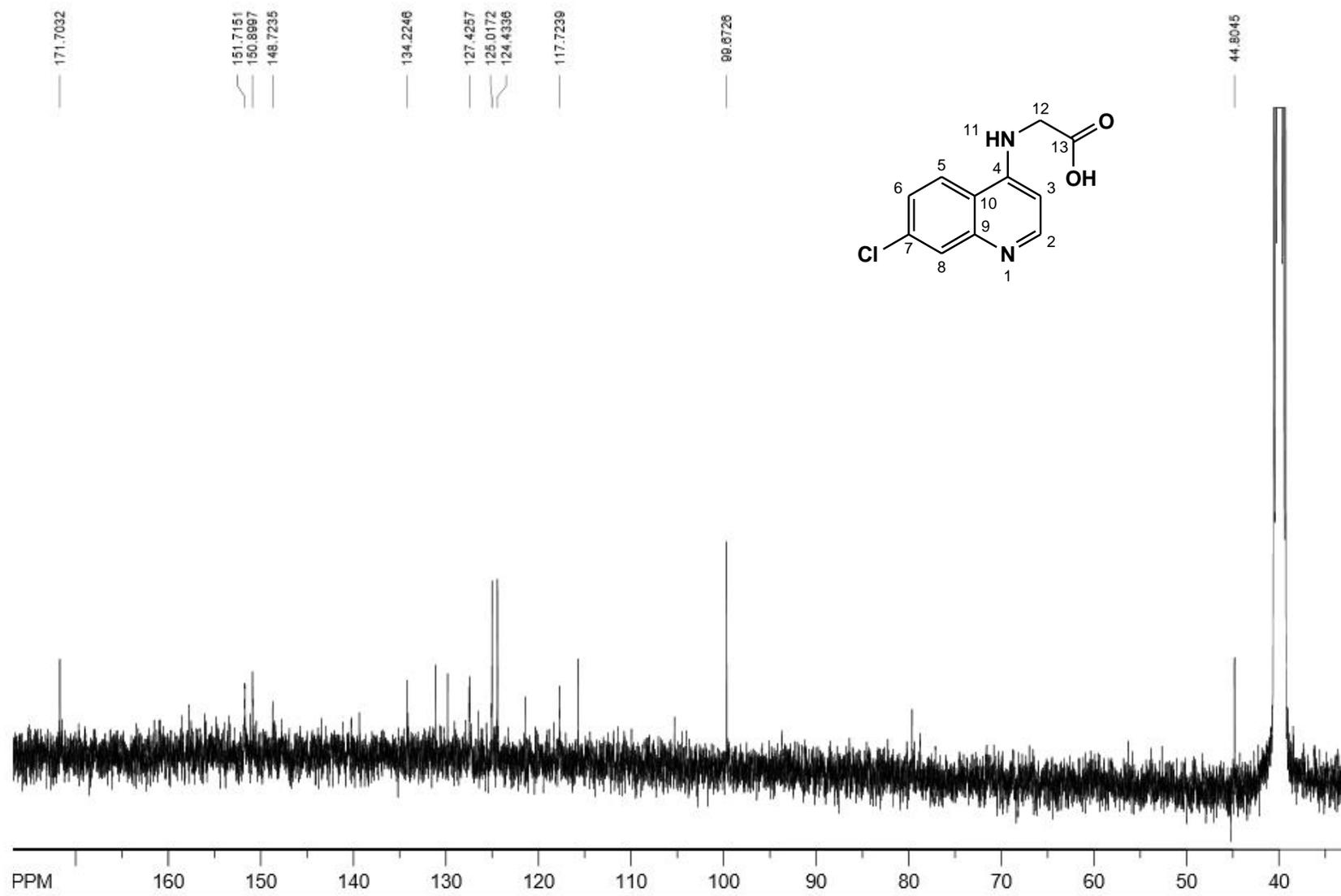
APÊNDICE G - Espectro de RMN de ^1H da CEQ (Solvente: Metanol deuterado).

APÊNDICE H - Espectro de RMN de ^{13}C da CEQ.

APÊNDICE I - Espectro de infravermelho do composto CEQ.



APÊNDICE J - Espectro de RMN de ^1H da GIQ (Solvente: DMSO deuterado).

APÊNDICE K - Espectro de RMN de ^{13}C da GIQ.

APÊNDICE L - Espectro de infravermelho do composto GIQ.

