

Síntese de Hidroxietilaminas e Hidroxietilsulfonamidas, Peptídeos Miméticos com Potencial Ação Antimalarial

Danielle Cardinot (IC)^{1,2}, Victor Facchinetti (IC)^{1,2}, Marcele Moreth (IC)^{1,2}, Diego Ornelas (IC)^{1,2}, Thaís G. Ferreira (IC)^{1,2}, Claudia R. B. Gomes (PQ)¹, Maria L. G. Ferreira (PQ)¹, Marcus V. N. de Souza (PQ)¹, Wilson Cunico (PQ)^{1,3*}

*wjcunico@far.fiocruz.br

1. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos – RJ

2. Universidade Federal Fluminense – RJ

3. Universidade Federal de Pelotas, Departamento de Química Orgânica – RS

Palavras Chave: hidroxietilaminas, hidroxietilsulfonamidas, antimalarial, plasmepsina.

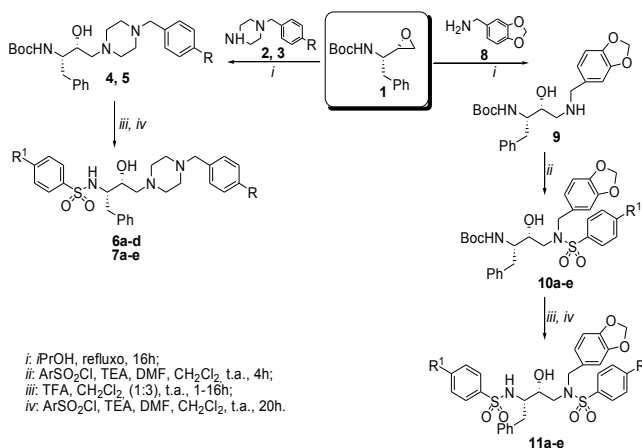
Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* sendo o *P. falciparum* a forma mais agressiva. No Brasil, a doença registra cerca de 500 mil casos por ano concentrados na região amazônica¹. Devido ao aparecimento de cepas resistentes do protozoário aos medicamentos disponíveis, existe grande demanda por novos antimalariais com atuação em novos alvos terapêuticos. Estudos recentes demonstram a capacidade dos inibidores da enzima protease do HIV inibir a enzima aspartil protease (plasmepsina) do parasita causador da malária².

Neste contexto e dando continuidade ao trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa^{3,4}, sintetizamos hidroxietilaminas do tipo **6** e **7** e hidroxietilsulfonamidas do tipo **11**, potenciais agentes antimaláricos.

Resultados e Discussão

Os intermediários **4**, **5** e **9** foram sintetizadas através da abertura regioseletiva do *S,S*-epóxido **1** com as benzilpiperazinas **2** e **3** e com a piperonilamina **6**, respectivamente. Em seguida, as hidroxietilsulfonamidas intermediárias **10a-e** foram obtidas a partir da reação entre **9** e cloretos de benzenossulfonila *p*-substituídos (Esquema 1).



Esquema 1.

Os intermediários **4**, **5** e **10a-e** foram desprotegidos e acoplados com os cloretos de benzenossulfonilas, levando aos produtos desejados **6a-d**, **7a-e** e **11a-e** em bons rendimentos (Esquema 1, Tabela 1). As moléculas foram identificadas e caracterizadas por RMN de ¹H e ¹³C e por LC/MS.

Tabela 1. Rendimento e LC-MS das moléculas **6a-d**, **7a-e** e **11a-e**.

Comp	R	R ¹	Rend (%)	LC/MS (m/z)
6a	Me	Me	64	^a
6b	Me	OMe	69	523,3 (M ⁺ ; 28)
6c	Me	F	83	511,3 (M ⁺ ; 33)
6d	Me	Br	88	^a
7a	CF ₃	Me	71	561,2 (M ⁺ ; 32)
7b	CF ₃	OMe	65	577,3 (M ⁺ ; 27)
7c	CF ₃	F	86	565,2 (M ⁺ ; 31)
7d	CF ₃	Br	81	626,2 (M ⁺ ; 28)
7e	CF ₃	NO ₂	73	591,1 (M ⁺ -1, 66)
11a	--	Me	70	^a
11b	--	OMe	73	^a
11c	--	F	83	^a
11d	--	Br	72	^a
11e	--	NO ₂	67	^a

^a – em andamento

Conclusões

Neste trabalho mostramos uma rota sintética viável, reprodutiva e com bons rendimentos para obtenção de moléculas com potencial atividade antimalarial. Todas as moléculas estão sendo avaliadas frente ao *P. falciparum* como agentes antimalariais.

Agradecimentos

Farmanguinhos, CIEE, CNPq, FAPERJ.

¹ Cunico, W.; Carvalho, S.A.; Gomes, C.R.B. e Marques, G.H. *Rev. Bras. Farm.* **2008**, 89, 49.

² Parikh, S.; Gut, J.; Istvan, E.; Goldberg, D. E.; Havlir, D. V. e Rosenthal, P. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 2983.

³ Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Moreth, M.; Manhanini, D.P.; Figueiredo, I.H.; Penido, C.; Henriques, M.G.M.O.; Varotti, F.P. e Krettli, A.U. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1363.

⁴ Cunico, W.; Ferreira, M.L.G.; Ferreira, T.G.; Penido, C.; Henriques, M.G.M.O.; Krettli, L.G.; Varotti, F.P. e Krettli, A.U. *Lett. Drug Des. Discov.* **2008**, 5, 178.