

Síntese e avaliação antimalarial de análogos de inibidores da enzima aspartil protease

Marcele Moreth (IC),¹ Diego Ornelas (IC),¹ Victor Facchinetti (IC),¹ Antoniana U. Krettli (PQ),² Fernando Varotti (PQ),² Claudia R. B. Gomes (PQ),¹ Marcus V. N. de Souza (PQ),¹ Wilson Cunico (PQ)*.^{1,3}

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

² – Centro de Pesquisas René Rachou-Fiocruz, Belo Horizonte, MG.

³ – Universidade Federal de Pelotas, RS.

*wjcunico@far.fiocruz.br

Palavras Chave: antimalarial,, hidroxietilpiperazinas, plasmepsina.

Introdução

A malária é uma doença infecciosa endêmica causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo o *P. falciparum* a espécie mais agressiva.¹

Devido à resistência do parasita aos fármacos em uso clínico, faz-se necessário o estudo de novos alvos terapêuticos, entre eles a enzima plasmepsina, uma aspartil protease.²

Dando continuidade aos nossos estudos sobre hidroxietilaminas como potenciais inibidores de aspartil protease, sintetizamos uma série inédita de novas hidroxietilpiperazinas planejadas de acordo com estudos da relação estrutura e atividade da série anterior.^{3,4}

atividade antimalarial frente a cepas W2 (cloroquina resistente) do *P. falciparum*.

Tabela 1. Rendimentos, atividade antimalarial *in vitro* e lipofilicidade das hidroxietilpiperazinas **5a-j**.

Comp.	R ¹	R	Yield (%)	IC ₅₀ *(µg/ml) ^a	miLogP ^b
5a	Cl	Me	73	18,5	4,074
5b	Cl	NO ₂	62	2,1	3,584
5c	Cl	OMe	68	c	3,683
5d	Cl	Br	65	>50	4,911
5e	Cl	F	60	c	4,266
5f	F	NO ₂	67	c	3,547
5g	F	OMe	71	c	3,645
5h	F	Br	62	c	3,397
5i	F	F	69	c	3,752
5j	F	Me	64	22,0	4,037
Cloroquina				0,34	
Lopinavir				1,7	

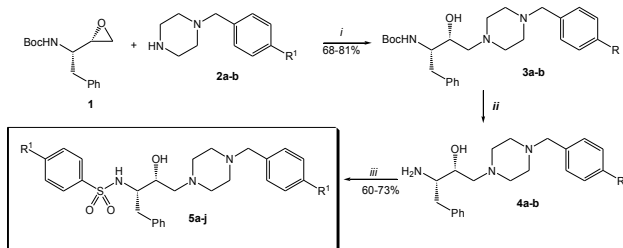
^a - IC₅₀ Concentração inibitória de 50% do parasita.

^b - Calculado usando o site www.molinspiration.com/cgi-bin/properties (Molinspiration Property Engine v2007.04).

^c - Sob avaliação

Resultados e Discussão

Os compostos **5a-j** foram sintetizados de acordo com o Esquema 1.



Esquema 1. Condições reacionais: *i*: IPA, reflux, 16 h; *ii*: TFA/CH₂Cl₂ (1/3), r.t., 4 h; *iii*: ArSO₂Cl, CH₃CN, K₂CO₃, r.t., 4 h; *iv*: H₂, Pd/C 10%, EtOH, r.t., 16 h.

Os intermediários **3a-b** foram preparados através da abertura regioselectiva do anel do epóxido **1** com as 4-(benzil)piperazinas **2a-b**, previamente sintetizadas. Os compostos **3a-b** foram desprotegidos e posteriormente acoplados com os cloretos de benzenosulfonila usando K₂CO₃ em acetonitrila a temperatura ambiente obtendo-se as hidroxietilpiperazinas **5a-j**, com bons rendimentos, após purificação. Após caracterização por RMN ¹H e ¹³C, as amostras **5a-j** foram avaliadas quanto à

Conclusões

Neste trabalho, sintetizou-se 10 substâncias inéditas, com possível atividade antimalarial. De acordo com os resultados preliminares, a hidroxietilamina **5b** se destacou por apresentar atividade *in vitro* comparável à do lopinavir, que é o inibidor de protease do HIV mais ativo contra o *P. falciparum*.

Agradecimentos

Farmanguinhos, FAPERJ, CNPq e CPqRR.

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

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

³ Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Moreth, M.; Manhanini, D.; Figueiredo, I.H.; Penido, C.; Henriques, M.G.M.O.; Varotti, F.P.; Krettli, A.U. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, doi: 10.1016/j.ejmech.2008.04.009.

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