

Síntese de Inibidores de Aspartil Protease contendo Tióis Aromáticos

Walcimar T. Velasco Junior(IC)^{1,2}, Claudia R. B. Gomes(PQ)^{1*}, Thatyana R. A. Vasconcelos(PQ)², Wilson Cunico(PQ)³, Marcus V. N. de Souza(PQ)¹

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

² – Universidade Federal Fluminense – RJ

³ – Universidade Federal de Pelotas – RS

*claudiabrandao@far.fiocruz.br

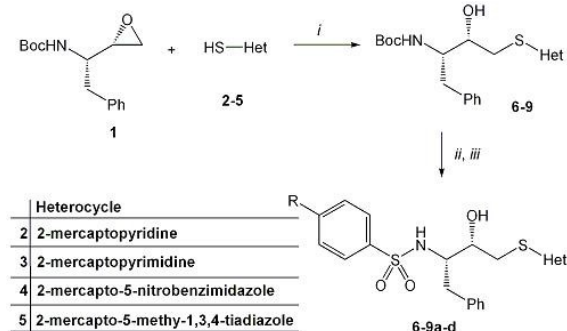
Palavras-chave: Hidroxietilmercaptoazóis, antimalarial, plasmepsina.

Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e devido à sua grande taxa de mutação há uma demanda cada vez maior por novos fármacos que sejam eficazes no tratamento desta infecção¹. Estudos recentes tem demonstrado a capacidade dos inibidores da enzima protease do HIV em inibir também a enzima aspartil protease do *Plasmodium* (plasmepsina) em concentrações farmacologicamente relevantes.² Atualmente, compostos que apresentam álcoois secundários vem demonstrando excelentes resultados como inibidores destas enzimas,³ sendo promissores modelos para desenvolvimento de novos fármacos com esta finalidade. Neste trabalho, descrevemos a estratégia sintética para diversas hidroxietilaminas contendo tióis aromáticos em sua estrutura, tendo em vista a importância do enxofre em diversas classes de fármacos.

Resultados e Discussão

Todos os compostos foram sintetizados conforme representado no Esquema 1. Os intermediários **6-9** foram preparados a partir da abertura seletiva do epóxido **1** com diferentes tióis aromáticos (**2-5**).



Esquema 1. Condições Reacionais: i: IPA, TEA, refluxo, 24-72 h;

ii: TFA/ CH_2Cl_2 (1/3), t.a., 8 h; iii: ArSO_2Cl , TEA, DMF, t.a., 8 h.

Após reação de desproteção as aminas livres foram utilizadas em reações de substituição nucleofílica com diferentes cloretos de benzenosulfonila em temperatura ambiente utilizando TEA, CH_2Cl_2 como solvente e DMF como

catalisador, gerando dezesseis hidroxietilmercaptoazóis **6-9a-d** listados na Tabela 1, em bons rendimentos após purificação com mistura metanol/água.

Todas as substâncias sintetizadas foram caracterizadas por RMN de ^1H , ^{13}C e por LC-MS utilizando a técnica de ionização química e estão sendo avaliadas como possíveis antimalariais frente as cepas W2 (cloroquina resistente) do *P. falciparum*. Os testes estão sendo realizados no centro de pesquisa René Rachou/Fiocruz, sob supervisão da Dr^a Antoniana Ursine Krettli.

Tabela 1. Rendimentos, Pontos de Fusão e LC-MS dos hidroxietilmercaptoazóis **6-9a-d**

Comp	Het	R	Rend (%)	P.F. (°C)	LC-MS (m/z)
6a	2	NO ₂	84	89-90	483,0 (M ⁺ +Na, 52)
6b	2	CH ₃	72	146-148	429,1 (M ⁺ +H, 47)
6c	2	Br	73	195-196	516,9 (M ⁺ +H, 9)
6d	2	OMe	66	101-103	445,1 (M ⁺ +H, 56)
7a	3	NO ₂	81	141-143	461,1 (M ⁺ +H, 13)
7b	3	CH ₃	76	111-113	430,1 (M ⁺ +H, 5)
7c	3	Br	69	116-118	515,9 (M ⁺ +Na, 52)
7d	3	OMe	63	92-93	446,1 (M ⁺ +H, 8)
8a	4	NO ₂	72	ND	AR
8b	4	CH ₃	65	ND	AR
8c	4	Br	59	ND	AR
8d	4	OMe	51	ND	AR
9a	5	NO ₂	75	182-184	AR
9b	5	CH ₃	71	139-141	450,1 (M ⁺ +H, 77)
9c	5	Br	69	161-162	514,0 (M ⁺ +H, 3)
9d	5	OMe	55	121-123	466,0 (M ⁺ +H, 63)

*AR – Aguardando Resultados; *ND – Não Determinado

Conclusões

Todos os compostos foram facilmente sintetizados e obtidos com bons rendimentos e sua aplicação como novos agentes antimalariais está sob avaliação no Centro de Pesquisa René Rachou/Fiocruz.

Agradecimentos

UFF, Farmanguinhos, CPqRR e CNPq.

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., J. C., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 639.

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.