

Preparação de um intermediário triazínico, visando a síntese de novas hidrazonas com potencial atividade contra *T.cruzi*

Vanessa Brandão Loback¹ (IC), Claudio Dutra Figueira¹ (PG), Edson Ferreira da Silva^{1*} (PQ)

E-mail: edsonf@far.fiocruz.br

¹FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras Chave: 1,3,5-triazina, Atividade Anti-Chagásica, Hidrazonas

Introdução

As doenças parasitárias, também chamadas de “doenças negligenciadas”, continuam sendo um grande problema para o desenvolvimento social e econômico dos países mais pobres¹. A doença de Chagas, descoberta em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, é um dos principais problemas enfrentados na América Latina. Esta doença, causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 18 milhões de pessoas, causando aproximadamente 50.000 mortes por ano, sendo que outros 100 milhões de indivíduos vivem em áreas de risco². Por volta do início da década de 1970, dois compostos nitro-heterocíclis (nifurtimox e o benzonidazol) surgiram apresentando novas perspectivas para o tratamento da doença de Chagas. Todavia, nenhum dos dois medicamentos é eficaz na fase crônica da doença, além de apresentarem alta toxicidade e efeitos adversos severos como hipersensibilidade e depressão da medula óssea. Sendo assim faz-se necessário a busca por novas alternativas terapêuticas. Em 2005, Baliani e colaboradores descreveram o planejamento, síntese e avaliação biológica (*in vitro* e *in vivo*, contra *T. cruzi*) de novos derivados hidrazônicos da melamina (2,4,6-triamina-1,3,5-triazina)³, onde o mais ativo foi o composto (1). Neste trabalho nós descrevemos a síntese e a caracterização estrutural do intermediário-chave 2,4-diamina-6-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,5-triazina (6).

Resultados e Discussão

A metodologia sintética desenvolvida na preparação do intermediário-chave 2,4-diamina-6-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,5-triazina (6) foi baseada em reações reprodutíveis com rendimentos satisfatórios. A rota sintética desenvolvida neste trabalho envolveu a preparação do derivado benzoato (4) que, em seguida, deu origem a cetooxima (5). A cetooxima quando reagiu com SOCl₂, forneceu o derivado 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol que foi rapidamente convertido no intermediário (6) (p.f.= 286°C) por meio da reação de condensação com dicianodiamida. Todos os

intermediários foram identificados utilizando-se técnicas instrumentais de análises, como: espectrometria de massa (EM), espectroscopia de infravermelho (IV), RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) e RMN ¹³C (125 MHz; DMSO-d₆).

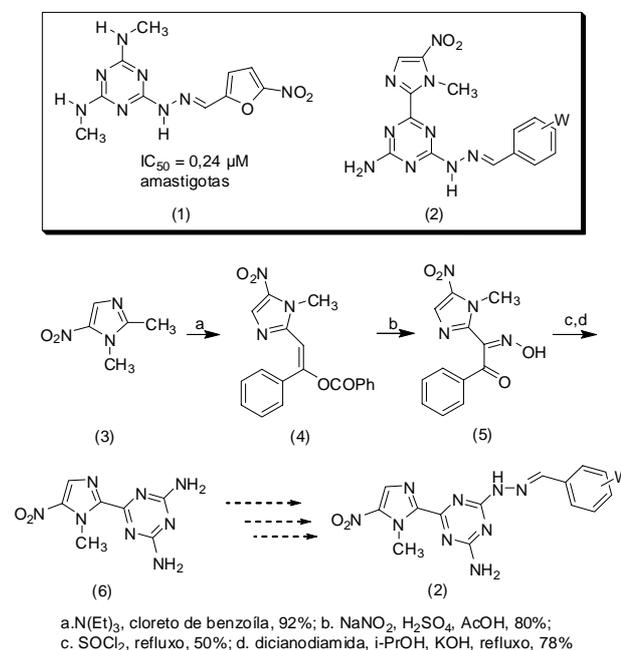


Figura 1. Obtenção do derivado triazínico (6)

Conclusões

O intermediário-chave 2,4-diamina-6-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,5-triazina (6) foi preparado explorando reações clássicas de síntese orgânica em bons rendimentos. A partir deste intermediário, serão realizadas mais três etapas para, finalmente, conseguirmos sintetizar uma série de derivados 1,3,5-triazina-2-N-arilidrazônicos (2) e enviá-los para avaliação biológica.

Agradecimentos

Farmanguinhos, FIOCRUZ, FAPERJ

¹ Ketter, H; Marjanovic, S. *Nature Rev. Drug Discovery*. **2004**, 3, 171.

² Engels, D.; Savioli, L. *Trends Parasitol.* **2006**, 22, 363.

³ Baliani, A.; et al. *J. Med.Chem.* **2005**, 48, 5570.