

DESIGN, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS DERIVADOS TRIFLUORMETILADOS TRIAZOLOPIRIMIDÍNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE LEISHMANICIDA

Núbia Boechat¹ (PQ), Luiz C. da S. Pinheiro¹ (PQ), Alcione S. de Carvalho¹ (PQ), Thiago dos S. Silva¹ (PG), Monica M. Bastos¹ (PQ), André G. Tempone² (PQ), Osvaldo A. Santos-Filho¹ (PQ), Carolina C. P. Costa^{1*} (IC)

¹ Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos-FIOCRUZ- Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos – Rio de Janeiro, CEP 21041-250, Brasil.

² Instituto Adolfo Lutz, Laboratório de Toxicologia Aplicada em Drogas Antiparasitárias - Av. Dr. Arnaldo, 351 8 Andar, sala 9, São Paulo, CEP 01246-000, Brasil.

e-mail do apresentador: carolinacosta@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Leishmaniose, Triazolopirimidinas, Arginase.

Introdução

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, amplamente distribuída em todo mundo, que afeta o homem e os animais¹. Estima-se que 12 milhões de pessoas estejam infectadas pela leishmaniose, que é prevalente nos quatro continentes, sendo considerada endêmica em 88 países.

Há muitas drogas disponíveis com atividade leishmanicida, no entanto, o uso é limitado devido a alta toxicidade e ao aparecimento de resistências.

A literatura tem descrito novas moléculas com a subunidade NC(=N) ou NC(=S), como requerimento mínimo para atividade leishmanicida e para a propriedade imuno-estimulante².

As modificações estruturais feitas em moléculas orgânicas pela introdução de um ou mais átomos de flúor, têm proporcionado mudanças significativas de suas propriedades físicas, químicas e biológicas³. Estas modificações são largamente empregadas na estratégia de desenvolvimento de novos fármacos.

Os compostos trifluormetilados são consideradas de grande importância, pois o grupo trifluorometil (CF₃), quando presente em um fármaco, aumenta a sua lipofilicidade e, freqüentemente, a atividade destas moléculas³.

A arginase é uma importante enzima que tem como principal função a catálise da hidrólise de *L*-arginina para produzir uréia e *L*-ornitina. A atividade da arginase nos tripanossomatídeos tem se mostrado específica ao gênero e tem sido utilizada como uma ferramenta de classificação e identificação. *Leishmania* é um gênero desta família na qual a arginase é detectada e acredita-se que possua um papel na produção de *L*-ornitina⁴.

Desta forma, usando técnicas de modelagem molecular foram sintetizados 5 novos derivados trifluormetilados, contendo as subunidades NC(=N) NC(=S), como potenciais inibidores da arginase e, conseqüentemente, ativos contra *Leishmania spp*

Resultados e Discussão

Inicialmente as moléculas foram construídas e otimizadas por cálculo empírico. Posteriormente, foram feitas simulações de ancoramento (docking)

molecular das substâncias planejadas com a arginase. Todos os derivados sintetizados apresentaram boas interações com o alvo de inibição.

A rota sintética para a preparação destes compostos foi realizada em 4 etapas reacionais obtendo-se um rendimento global satisfatório. Todos os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos e mostraram resultados compatíveis com a estrutura das substâncias (Figura 1).

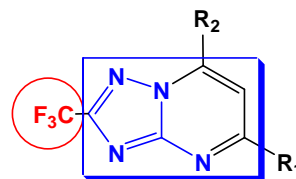


Figura 1. Estrutura dos novos derivados trifluormetilados sintetizados.

A avaliação farmacológica dos novos derivados foi realizada em *L. (V) chagasi*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis* na forma promastigota, mostrando resultados satisfatórios.

Conclusões

Os compostos sintetizados mostraram bons resultados na modelagem molecular e na avaliação farmacológica. Estes resultados são promissores, podendo eventualmente gerar um pedido de patente, impedindo assim a exposição das estruturas planejadas. Foram sintetizados cinco novos derivados triazolopirimidínicos contendo o grupo trifluorometil com excelentes rendimentos finais.

Agradecimentos

FAPERJ; CNPq; Farmanguinhos/Fiocruz

¹ Goldman, L. *Arch. Dermatol.* **1983**, *119*, 540.

² Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 6, 651.

³ a) Kirk, K. L.; Filler, R. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symp. Ser., **1996**.

⁴ Camargo, E. P. et al. *Exp. Parasitol.* **1978**, *46*, 141.