

Design, Síntese e Avaliação Antimalárica de Novos Derivados Triazolopirimidínicos

Thiago S. Silva¹ (PG), Alcione S. Carvalho¹ (PQ), Osvaldo A. Santos-Filho¹ (PQ), Karen D. B. Dutra (PG)¹, Sergio Pinheiro⁴ (PQ), Luiz C. S. Pinheiro¹ (PQ), Angelo C. Pinto³ (PQ), Antoniana U. Krettl², (PQ) e Núbia Boechat^{1*} (PQ)

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

² Centro de Pesquisa Renné Rachou, Laboratório de Malária – Av. Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, Belo Horizonte-MG, CEP 30100-002, Brasil.

³ Centro de Tecnologia, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Avenida Athos da Silveira Ramos, Centro de Tecnologia, Bloco A, lab. 624, 6º andar. Ilha do Fundão, Cidade Universitária, Rio de Janeiro; RJ, CEP 21941-509, Brasil.

⁴ Universidade Federal Fluminense, Centro de Estudos Gerais, Instituto de Química, Campus do Valonguinho S/N-Centro, CEP 24020150 - Niterói, RJ - Brasil
e-mail do apresentador: boechat@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Malária, Organofluorados, Triazolopirimidinas e Heterociclos.

Introdução

Hoje, no mundo, as regiões em desenvolvimento apresentam a maior incidência de infecções causadas por protozoários¹. Atualmente, são registrados cerca de 300-500 milhões de casos clínicos de malária por ano com 1,4-2,6 milhões de mortes².

O arsenal terapêutico utilizado no tratamento e profilaxia da doença consiste na associação de fármacos derivados da artemisinina e das aminoquinolinas³. A justificativa para tais associações está relacionada com disseminação de parasitas resistentes e com a falta de novos medicamentos².

Recentemente, tem sido descrito na literatura a superior atividade do núcleo triazolopirimidínico frente às aminoquinolinas³. Além disso, a incorporação de átomos de flúor em moléculas biologicamente ativas tem sido reportada como uma estratégia para aumentar a lipofilicidade, resultando em um possível aumento da atividade⁴.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é a síntese de compostos triazolopirimidínicos contendo o grupo trifluormetil (CF₃). Estas substâncias foram planejadas utilizando como ferramenta a modificação bioisotérica.

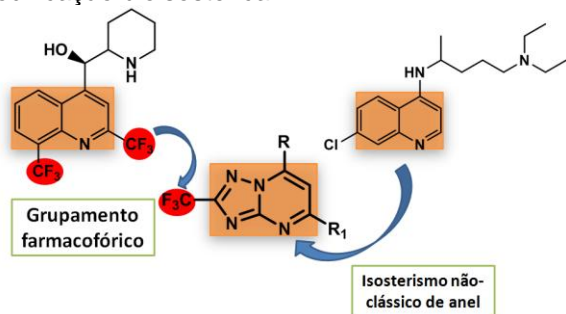


Figura 1. Planejamento racional dos novos derivados triazolopirimidínicos.

Resultados e Discussão

Foram realizados estudos de ancoramento (*docking*) molecular dos novos derivados triazolopirimidínicos planejados com o alvo molecular⁵ (di-hidroorato desidrogenase do *Plasmodium falciparum*). Os resultados obtidos indicaram que as moléculas sintetizadas apresentam maior afinidade de interação quando comparados aos fármacos já empregados na terapia.

A síntese dos novos derivados triazolopirimidínicos foi realizada em quatro etapas reacionais obtendo-se os produtos com bom rendimento global. As substâncias foram caracterizadas por dados espectroscópicos e mostraram resultados compatíveis com as respectivas estruturas. A estrutura do intermediário-chave foi confirmada por cristalografia.

Resultados preliminares dos testes farmacológicos *in vitro*, confirmaram os dados obtidos na modelagem molecular, reforçando a importância do uso do planejamento racional na síntese de substâncias potencialmente ativas.

Conclusões

A rota sintética empregada para a síntese dos 15 novos derivados triazolopirimidínicos, mostrou-se eficiente com rendimentos satisfatórios. Os compostos sintetizados mostraram excelentes resultados na modelagem molecular e na avaliação farmacológica.

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq

¹ Guglielmo, S., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 5071-5079.

² Rosenthal, P.J. *J. Exp. Biol.* **2003**, 206, 3735-3744.

³ ACT Global Strategy, march, 2006.

⁴ Kirk, K. L.; Filler, R. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, ACS Symp. Ser., **1996**.

⁵ Phillips, M.A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3649-3653.