

Síntese de novos híbridos 1*H*-1,2,3-triazol-[1,2,4]triazolopirimidona trifluorometilados com potencial atividade anti-*Plasmodium falciparum*

Núbia Boechat¹(PQ), Maria de Lourdes G. Ferreira^{1*}(PQ), Paula M. Sá¹(PQ), Luiz C. S. Pinheiro¹(PQ), Milene M. M. Leite¹(IC) e Antônio M. L. Jesus¹(IC)

e-mail: lferreir@fio.cruz.br

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: organofluorados, triazolopirimidona, triazol, malária, híbridos

Introdução

Atualmente a malária é um dos mais sérios problemas mundiais de saúde pública¹. Somente na Amazônia Legal, foram estimados 260 mil casos de malária². Historicamente, as quinolinas estão entre os fármacos mais utilizados no tratamento da malária, sendo a cloroquina o fármaco de primeira escolha para o tratamento da doença. No entanto, a menor eficácia desse medicamento pode ser atribuída a cepas resistentes¹. Assim, a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, mais eficientes e de menor custo, continua a ser um objetivo importante para o tratamento da malária. O nosso grupo obteve bons resultados na busca de novos protótipos com atividade anti-*P. falciparum* destacando o derivado triazolopirimidina trifluorometilado³ (**I**) (IC₅₀ 0,023 μM) e o composto triazolil-quinolina⁴ (**II**) (IC₅₀ 1,4 μM).

Explorando-se os conceitos de hibridação molecular entre os protótipos **I** e **II** foram visualizados os novos compostos híbridos triazolil-triazolopirimidona trifluorometilados (**1-14**), para posterior investigação da atividade anti-*P. falciparum*. Inicialmente, por analogia ao protótipo **I**, trocou-se o anel triazolopirimidina pelo anel triazolopirimidona e manteve-se o grupo CF₃ na posição 2, pois foi demonstrado que os derivados trifluorometilados foram os mais ativos da série. Na posição 4 foi introduzido o anel 1*H*-1,2,3-triazol-4-il presente no protótipo (**II**) com o objetivo de potencializar a atividade desta série de compostos híbridos.

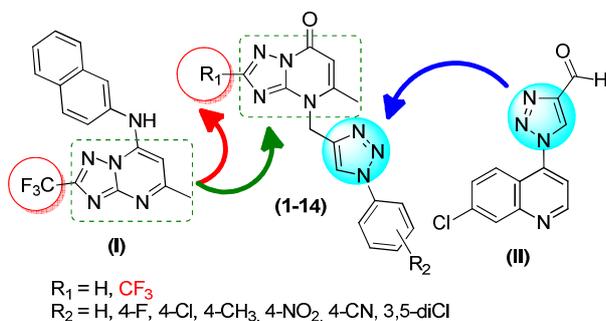
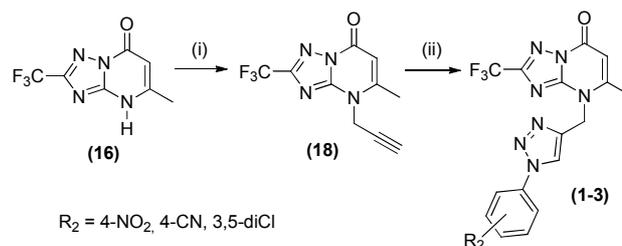


Figura 1: Planejamento dos compostos 1-14.

Resultados e Discussão

Os derivados [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-onas (**15-16**) foram sintetizados em larga escala, com rendimentos entre 50-90 %, de acordo com a metodologia descrita pelo nosso grupo³. A reação de **16** (R₁ = CF₃) com brometo de propargila forneceu o derivado **18** com rendimento de 80%⁵. Os compostos **1-3** (R₂= 4-NO₂, 4-CN, 3,5-diCl) foram obtidos através da reação de "click chemistry" entre o derivado **18** e as respectivas azidas, com rendimentos entre 60-72%⁶.

Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas por IV, RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F e EM.



Reagentes e condições: (i) brometo de propargila, DMF, 25 °C, 36h; (ii) apropriadas azidas, ascorbato de sódio, CuSO₄·5H₂O, H₂O/*t*-BuOH (1:1), 25 °C, 24 h.

Figura 2: Síntese dos compostos 1-3.

Conclusões

Os novos compostos híbridos **1-3** foram obtidos com rendimentos de 60-72%. A síntese dos derivados **4-14** está em andamento. Os compostos sintetizados serão enviados para teste contra *Plasmodium falciparum* em uma colaboração com a Dra. Antoniana U. Krettli do Instituto de Pesquisas René Rachou-FIOCRUZ.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS/FIOCRUZ

¹ Guidelines for the treatment of malaria – 2nd edition. (WHO) http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf acessada em janeiro de 2014.

² Manual de Terapêutica da Malária – 6ª edição. Ministério da Saúde http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_therapeutica_malaria.pdf acessada em janeiro de 2014.

³ Boechat, N. et al. *Molecules* **2012**, 17, 8285-8302.

⁴ Boechat, N. et al. *Chem Biol Drug Des.* **2014**, in press.

⁵ Awasthi, S. K. et al. *Eur J Med Chem.* **2012**, 51, 52-59.

⁶ Boechat, N. et al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5988-5999.