

## ISOPRENIL 1,2,3-TRIAZOLES CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA.

**Lucia Fagnoli,<sup>1</sup> Diego G. Ghiano,<sup>1</sup> Babu Tekwani<sup>2</sup> y Guillermo R. Labadie<sup>1</sup>**

- <sup>1</sup>IQUIR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, 2000, Rosario, Santa Fe, [Argentina](http://www.quir-conicet.gov.ar).
- <sup>2</sup> National Center for Natural Product Research, University of Mississippi, University, MS, USA  
e-mail: [labadie@iquir-conicet.gov.ar](mailto:labadie@iquir-conicet.gov.ar)

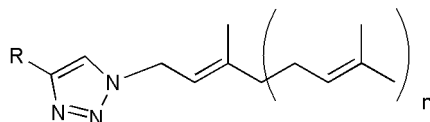
### Introducción

Las enfermedades parasitarias constituyen las patologías infecciosas que más impacto producen en la humanidad. De las once enfermedades prioritarias en la lista del TDR (Programa Especial para la Investigación y el Entrenamiento en Enfermedades Tropicales Desatendidas) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), siete son parasitarias.<sup>1</sup> Además de éstas, más de 400 especies parásitas adicionales infectan también al hombre, con prevalencias e intensidades estremecedoras. Las mismas se encuentran diseminadas por los cinco continentes en un área que alberga a una de cada dos personas que habitan en el planeta, afectando directamente a mil millones de ellas (15% de la población mundial).

Dentro de las enfermedades parasitarias que son causadas por parásitos protozoarios se destacan por su impacto la malaria, la leishmaniasis y las tripanosomiasis tanto en su variante americana, como africana. En conjunto son las responsables de millones de muertes cada año.

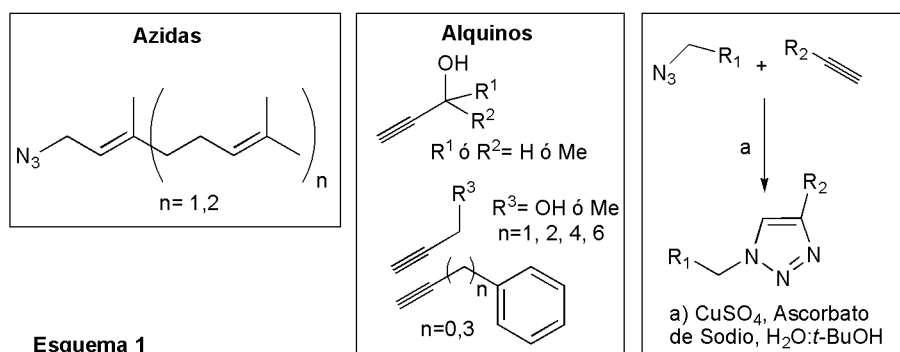
La Malaria, también denominada paludismo, es una enfermedad parasitaria que se extiende por África, América central y América latina, Europa del este y el sur de Asia. Esta enfermedad es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, que se transmite por la picadura de las hembras de mosquitos del género *Anopheles*. Se conocen cuatro especies de *Plasmodium* que parasitan al hombre: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium falciparum*, siendo esta última la especie más patógena. La malaria representa un gran problema de salud pública ya que afecta a más de 100 países, habitados por 2.400 millones de habitantes, con 500 millones de nuevos casos anualmente,<sup>2</sup> siendo fatal en más de un millón y medio los mismos, en su mayoría niños menores de 5 años.<sup>3</sup>

Dentro de nuestro programa de desarrollo de drogas contra enfermedades desatendidas, hemos explorado la utilización de la química "Click" para preparar nuevas estructuras con potencial actividad biológica. Entre los compuestos preparados encontramos que los derivados que poseen cadenas isoprénicas como sustituyentes del anillo 1,2,3-triazólico poseían una alta tendencia a ser activos contra parásitos. Recientemente otros autores han encontrado que compuestos similares poseen actividad antimicrobiana evitando la formación de biofilms,<sup>3</sup> lo que ha validado estas estructuras como un "scaffold" interesante para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos. Como continuación de esos progresos, en esta oportunidad se presentará la preparación y el estudio de actividad antimalárica de nuevos derivados isoprénicos de 1,2,3-triazoles.



## Resultados

En estudios preliminares encontró que los derivados con geranilo y farnesilo en sus estructuras poseían buenas actividades contra parásitos del orden kinetoplastida. Con el propósito de buscar análogos que posean actividad antimalárica se prepararon nuevos derivados usando diferentes alquinos, teniendo alguno de ellos alcoholes en su estructura. La síntesis se realizó usando las condiciones descritas originalmente por Sharpless,<sup>3</sup> con escasas modificaciones, utilizando H<sub>2</sub>O:t-BuOH como solvente, sulfato de cobre como fuente de cobre y ascorbato de sodio como reductor. Los productos fueron aislados y purificados con rendimientos en general superiores al 80 %.(Esquema 1) En los casos en que se obtuvo una mezcla de isómeros, los mismos fueron separados.



Esquema 1

Todos los compuestos preparados fueron posteriormente enviados para su evaluación como agentes antimaláricos, ensayando la actividad *in vitro* contra *P. falciparum*, determinándose también citotoxicidad contra células vero. Como resultado de estos estudios se encontró que alguno de los análogos preparados poseía actividad de moderadas a buenas. Los análogos que poseen alcoholes en su cadena lateral fueron los que presentaron las mejores actividades, encontrando además que la regioquímica del doble enlace C2'-C3' modula la actividad de los análogos. A su vez, ninguno de los análogos mostró ser citotóxico a la mayor concentración ensayada (4,75 µg/mL).

En vista de la estructura que presentan es posible que estos compuestos sean activos por inhibición de la enzima farnesil transferasa, siendo esta una hipótesis que deberá ser validada.

## Conclusiones

Se logró preparar eficientemente una nueva colección de 1,2,3-triazoles que presentaron actividad antimalárica, teniendo los miembros más activos de la biblioteca actividades por debajo de 1 µg/mL.

**Agradecimientos:** CONICET y WHO-TDR.

## Referencias

- 1.- Neglected Diseases (2007), Nature Outlook, **449**, 157.
- 2.-Keusch, G. T.; Kilama, W. L.; Moon, S.; Szlezák, N. A.; Michaud, C. M. *PLoS Med.* **2010**, *7*, e1000179.

- 3.-Praud-Tabaries, A.; Dombrowsky, L.; Bottzek, O.; Briand, J.-F.; Blache, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1645.
- 4.-Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.