

# SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS CON UN ANILLO ACRIDÓNICO

Verónica Quintana, Maite Docampo Palacios, Rolando Pellón y Mirta Fascio

CIHIDECAR (CONICET), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Intendente Güiraldes 2160, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. [mfascio@qo.fcen.uba.ar](mailto:mfascio@qo.fcen.uba.ar)

## Introducción:

Las enfermedades parasitarias continúan causando un enorme daño a la salud humana en nuestros días. Los principios activos utilizados para tratar estas enfermedades presentan serias dificultades, tales como la rápida aparición de resistencia, la baja eficacia y la elevada toxicidad, lo que hace imprescindible la búsqueda de nuevos fármacos y/o alternativas terapéuticas para combatirlas.

Se sabe que la estructura plana del anillo tricíclico de los derivados acridínicos les confieren la habilidad de intercalarse en el ADN e interferir con varios procesos metabólicos en células procarióticas y eucarióticas. Las acridin-9-onas, acridinonas o acridonas, han sido ampliamente estudiadas por su importante potencial biomédico como agentes experimentales para el tratamiento del cáncer,<sup>1</sup> infecciones virales<sup>2</sup> y enfermedades parasitarias incluyendo la malaria.<sup>3</sup> La floxacrina, un reconocido antimalárico, y la 3-(5,6,6,6-tetrafluoro-5-trifluorometilhexiloxi)-6-cloroacridona, recientemente descrita con un valor de  $CI_{50}$  de alrededor de 1pM,<sup>3b</sup> son dos ejemplos de la eficacia de estos derivados tricíclicos frente al *P. falciparum*.

Derivados de acridonas sintetizados en nuestro grupo de trabajo, han resultado activos especialmente frente a enfermedades endémicas de nuestro país. Así, 10-alil-3-cloro-9(10*H*)-acridona y la 10-alil-3-cloro-5-metoxi-9(10*H*)-acridona fueron las más activas contra los virus Junín y Dengue con valores de  $CI_{50}$  en el rango de 2,5–11,5  $\mu$ M para ambos patógenos. Estos derivados mostraron un alto índice de selectividad (SI), comprendidos entre 80-400, muy superiores a los SI obtenidos con la ribavirina, el único compuesto de referencia actualmente en uso.<sup>4</sup> El mecanismo de acción antiviral de estos compuestos está actualmente en estudio.

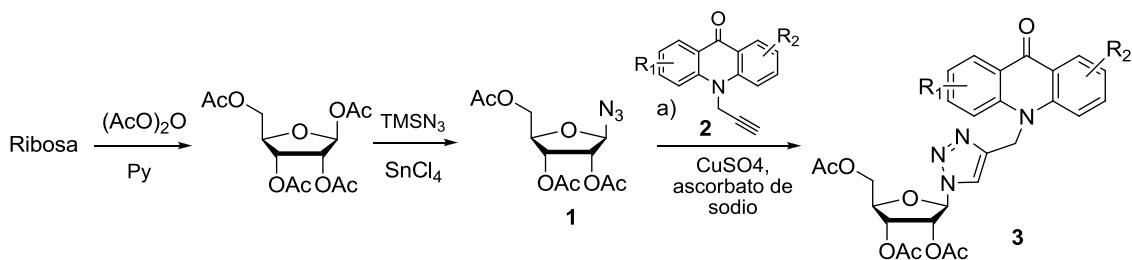
Se determinó también la actividad *in vitro* contra la forma extracelular de epimastigotes de derivados acridínicos, observándose que la 10-alil-6-cloro-2-fluor-9(10*H*)-acridinona induce la muerte de los epimastigotes fundamentalmente por apoptosis (40,8 % de muerte) aunque también induce necrosis (11,6%).<sup>5</sup>

Recientemente, se han sintetizado una serie de nucleósidos estructuralmente innovadores que poseen un anillo purina dividido estructuralmente en sus dos componentes (un anillo imidazol y otro pirimidina). Estas moléculas pueden adaptarse al entorno y maximizar así las interacciones estructurales sin pérdida de la estructura íntegra de una base requerida para el mecanismo de acción enzimático.<sup>6</sup>

Por los antecedentes expuestos, planteamos como hipótesis de trabajo, sintetizar compuestos análogos de nucleósidos que contengan un núcleo acridónico unido en forma flexible a una unidad de D-ribofuranosa por un anillo triazólico. Esto puede obtenerse por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un grupo azido (dipolo) y un triple enlace (dipolarófilo). Esta "Click reaction" resulta una poderosa herramienta para la formación de triazoles en forma sencilla y con muy buenos rendimientos.

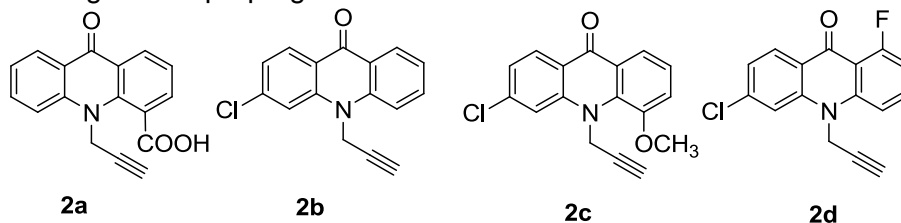
## Resultados

El esquema sintético planteado para obtener los derivados deseados se muestra en la Figura.



La síntesis del azido derivado (1) se realizó según se describe en literatura,<sup>7</sup> obteniéndose un rendimiento similar al descrito.

Los derivados propargilacridónicos 2 se obtuvieron por reacción del bromuro de propargilo con la acridona utilizando como base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ya que la utilización de bases más fuertes producen los alenilderivados ya descritos en trabajos anteriores.<sup>4</sup> Así se obtuvieron los siguientes propargil derivados:



Los compuestos de 2a-2d fueron identificados espectroscópicamente.

El acoplamiento para obtener los derivados 3 se realiza utilizando Cu (I) como catalizador, generado "in situ" utilizando soluciones acuosas de ascorbato de sodio y de sulfato de cobre preparadas en el momento. Los compuestos fueron purificados espectroscópicamente obteniéndose los derivados 3a-3d correspondientes a los propargil derivados 2a-2d. Los compuestos sintetizados fueron identificados por técnicas espectroscópicas observándose en el RMN-<sup>1</sup>H el singulete entre 8 – 7,7 ppm correspondiente al anillo triazólico y la presencia de dos señales en el RMN-<sup>13</sup>C una entre 143,1-147,3 y otra entre 122,7-120,9 correspondientes al carbono cuaternario y al carbono metínico del anillo triazólico, respectivamente.

## Conclusiones

Se pudieron sintetizar propargilacridonas utilizando bases más suaves con un rendimiento aceptable. Por medio de reacciones "click" entre 2,3,5-tri-O-acetil- $\beta$ -D-ribofuranosil azida y propargilacridonas se obtuvieron los análogos de nucleósidos deseados, que fueron caracterizados espectroscópicamente y físicamente.

## Referencias.

- 1.- S. Kawai, Y. Tomono, E. Katase, K. Ogawa, M. Yano, Y. Takemura, M. Ju-ichi, C. Ito, H. Furukawa, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 587–589.
- 2.- K. F. Bastow, *Curr. Drug Targets: Infectious Disorders* **2004**, *4*, 323–330.
- 3.- (a) L. K. Basco, S. Mitaku, A. L. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa, F. Tillequin, M. Koch, J. Le Bras, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1169–1171; (b) R. W. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, R. Dodean, G. C. Bagby, R. Keane Rathbun, J. I. Levin, D. Hinrichs, M. K. Riscoe, *Exp. Parasitol.* **2006**, *114*, 47–56.
- 4.- C. S. Sepúlveda, M. L. Fascio, M. B. Mazzucco, M. L. Docampo Palacios, R. F. Pellón, C. C. García, N. B. D'Accorso, E. B. Damonte. *Antiviral Chem. & Chemother.*, **2008**, *19*, 41-47.
- 5.- G. L. Pardo Andreu, N. M. Inada, R. F. Pellón, M. L. Docampo, M. L. Fascio, N. B. D'Accorso, A. E. Vercesi, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2008**, *31*, 502-504.
- 6.- K. L. Seley, S. Salim, L. Zhang, P. I. O'Daniel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1612-1619.
- 7.- A. Stimac, J. Kobe, *Carbohydr. Res.* **1992**, *232*, 359-365.