

Planejamento e Síntese de Novos Derivados Pirazolo[1,5a]pirimídicos Candidatos à Atividade Antiplasmódica

Luis F. S. P. Azeredo^{1*} (PG), Marina L. A. Moreira¹ (IC), Carlos R. Kaiser² (PQ), Núbia Boechat¹ (PQ)

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

² Centro de Tecnologia, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Avenida Athos da Silveira Ramos, Centro de Tecnologia, Bloco A, lab. 605, 6º andar. Ilha do Fundão, Cidade Universitária, Rio de Janeiro; RJ, CEP 21941-509, Brasil.

E-mail do apresentador: luisazeredo@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Malária, Pirazolopirimidinas, Organofluorados.

Introdução

A malária é reconhecida, segundo a OMS, como grave problema de saúde pública no mundo, ameaçando quase 50% da população, em mais de 109 países e territórios. Sua estimativa é de 300 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes por ano, principalmente em crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas do continente africano.

Embora existam algumas boas opções para o tratamento da malária, a extensa resistência destes medicamentos tem se tornado um dos mais sérios problemas, sendo assim, indiscutível a necessidade de busca de novas opções para o seu tratamento. Sabe-se, hoje, que a eficácia dos medicamentos sintéticos está relacionada diretamente com o seu planejamento e a concepção de um quimioterápico sintético está baseada em modificações bioisostéricas e nos estudos de formação do complexo fármaco-receptor, tendo a modelagem molecular como umas das principais ferramentas. O objetivo do trabalho foi o planejamento e a síntese de uma nova série de compostos contendo o núcleo pirazolo[1,5-a]pirimídico(1).

Resultados e Discussão

O planejamento foi realizado através da incorporação de um grupo farmacofórico da Mefloquina (CF₃) e da ferramenta de bioisosterismo clássico de anel, baseado numa série de triazolopirimidinas (2) com atividade antiplasmódica, sintetizadas pelo nosso grupo.

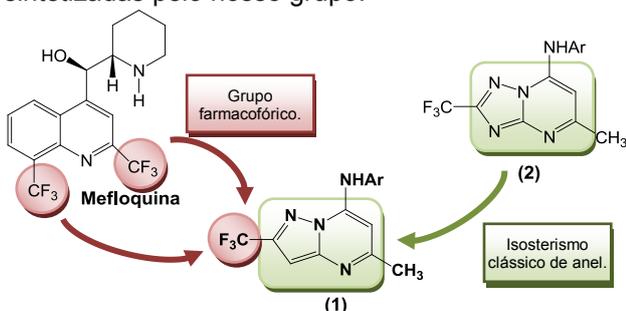


Figura 1. Planejamento racional dos novos derivados pirazolopirimidínicos.

A síntese dos derivados foi realizada em seis 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.

Os derivados sintetizados foram estudados quanto a sua capacidade de ancoramento molecular com a enzima *Diidroorotato Desidrogenase* do *Plasmodium falciparum*, visando à otimização estrutural destes novos protótipos com ação antiplasmódica, o composto DSM1 foi utilizado como padrão.

Tabela 1. Resultado do estudo de ancoramento (*docking*) molecular.

Substituinte (Ar)	E _[Ancoramento] (Kcal/mol)	Substituinte (Ar)	E _[Ancoramento] (Kcal/mol)
	- 138,35	DSM1	- 131,42
	- 137,23		- 129,96
	- 131,74		- 126,53

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 5 derivados do sistema 7-amilamino-2-trifluormetil-5-metil-pirazolo[1,5a]pirimídico inéditos na literatura. A rota sintética proposta demonstrou ser eficiente, pois os produtos foram bem caracterizados e obtidos com rendimentos entre 50 e 95%.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, CAPES, PIBIT, FIOCRUZ, UFRJ

Krettl, A.U.; Neto, V.F.A.; *Revista Ciência Hoje*, **2004**, 35(208), 70-73.

DENG, X. *et al.*; *Journal of Biological Chemistry*. 284, 26999-27009, 2009.

DNDi. Malária. <http://www.dndi.org.br/>

Dutra, K.D.B.; Dissertação **2004**(Mestrado em Química Orgânica – UFF, Niterói-RJ)

Silva, T.S., Dissertação, **2011** (Mestrado em Química – IQ-UFRJ, Rio de Janeiro-RJ).