

Síntese de derivados do sistema 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina como potencial atividade anti-*Plasmodium falciparum*.

Thais B. Silva^{1,2}(PG), Michele F. Vilela¹(IC), Maria de Lourdes G. Ferreira¹(PQ), Alice M.R. Bernardino (PQ)², Núbia Boechat¹(PQ) e Luiz C.S. Pinheiro^{1*}(PQ)

e-mail: lpinheiro@far.fiocruz.br

¹ Departamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos - FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Palavras Chave: malária, pirazolopiridina, doenças negligenciadas

Introdução

Atualmente a malária é um dos mais sérios problemas mundiais de saúde pública, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que em 2013 cerca de 198 milhões de casos de malária e quase 1 milhão de mortes, principalmente em países africanos sendo que a maioria das vítimas são crianças de até 5 anos de idade¹.

A cloroquina (CQ) e primaquina (PQ) estão relacionados entre os principais medicamentos utilizados no tratamento da malária. No entanto, a CQ e a PQ não são mais utilizados isoladamente para tratar pacientes com *Plasmodium falciparum*, devido ao surgimento de cepas resistentes².

Com o objetivo de obter novos compostos com atividade anti-*P. falciparum* foram planejados os novos derivados 4-((2-aminoalquil)amino)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etila (**4-15**) pela troca dos anéis quinolínico, presente na CQ e PQ pelo anel 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridínico, por isosterismo de anel. Na posição 4 do anel pirazolopiridínico será ligado um grupo alquilamino análogo aos grupos presentes na CQ e na PQ.

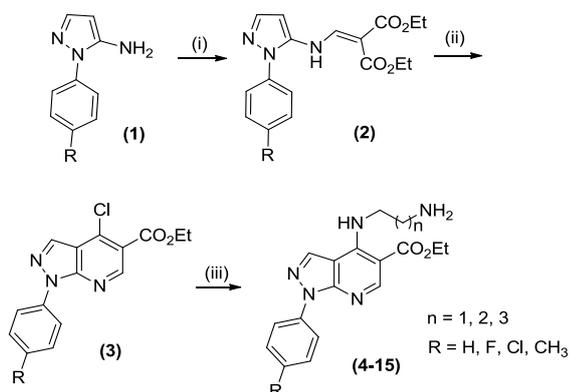
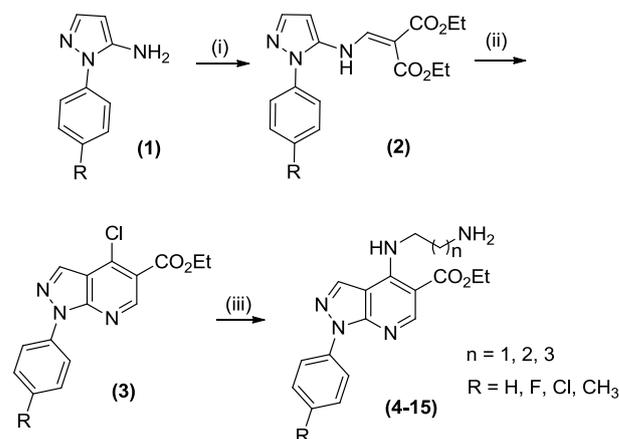


Figura 1. Planejamento dos compostos 4-15.

Resultados e Discussão

A reação entre 5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol (**1**) e etoximetilnomalonato de dietila produziu o acrilato **2** com 85% de rendimento³. A reação de

clorociclização do acrilato **2** com $POCl_3$, sob refluxo, obteve-se o composto 4-cloro-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etila (**3**) com 75% de rendimento³. A reação de substituição nucleofílica entre o derivado clorado **3** e a respectiva diamina foi realizada para a obtenção da amina **4-7** ($R=H, F, Cl, CH_3$; $n = 1$) com rendimento na faixa de 72-60%⁴.



Reagentes e condições: (i) etoximetilnomalonato de dietila, EtOH, refluxo, 2h; (ii) $POCl_3$, refluxo, 24h; (iii) apropriada diamina, 25 °C, 24h.

Figura 2. Síntese dos compostos 4-15.

Conclusões

Os novos compostos **4-7** foram obtidos com rendimentos de 72-60%. A síntese dos derivados **8-15** está em andamento. Os compostos planejados serão enviados para teste contra *P. falciparum*.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS/FIOCRUZ

¹http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/ World Malaria Report, World Health Organization, 2013, acessada em dezembro de 2014.

²Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R.P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245-3264.

³Bernardino, A. M. R.; et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 313.

⁴Nava-Zuazo, C.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6398-6403.