

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

Flávia F. Silveira^{1,2}(PG), Livia M. Feitosa¹(IC), Arlindo S.C. Barros¹(IC), Maria de Lourdes G. Ferreira¹(PQ), João C.M. Mafra (PQ)¹, 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 Programa de Pós-Graduação em Química, DQO - IQ, Universidade Federal do Rio de Janeiro UFRJ, RJ, Brasil.

Palavras Chave: malária, pirazolopirimidina, doenças negligenciadas

Introdução

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que em 2013 ocorreram cerca de 198 milhões de casos de malária e quase 1 milhão de mortes devido à doença, principalmente em países africanos sendo que a maioria das vítimas são crianças de até 5 anos de idade¹.

Cloroquina (CQ) e primaquina (PQ) estão relacionados entre os principais medicamentos utilizados no tratamento da malária. No entanto, devido ao surgimento de cepas resistentes é necessário o desenvolvimento de novos fármacos, mais eficientes e de menor custo para o tratamento da malária¹.

Com o objetivo de obter novos compostos com atividade anti-*P. falciparum* foram planejados os novos derivados *N*'-(1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)alquil diamine (4-15) pela troca dos anéis quinolínico, presente na CQ e PQ pelo anel 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidínico, por isosterismo de anel. Na posição 4- do anel pirazolopirimidínico será ligado um grupo alquilamino análogo aos grupos presentes na CQ e na primaquina.

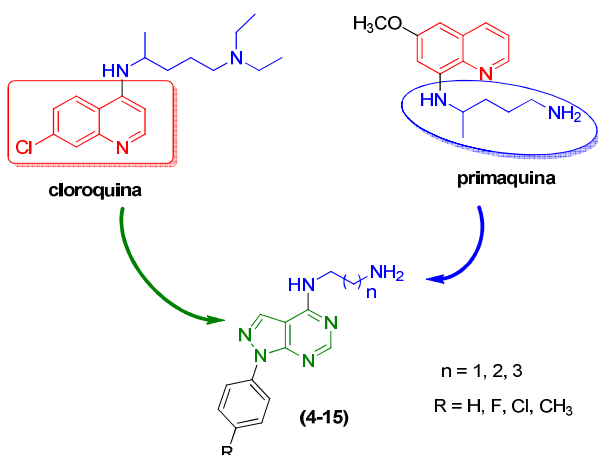
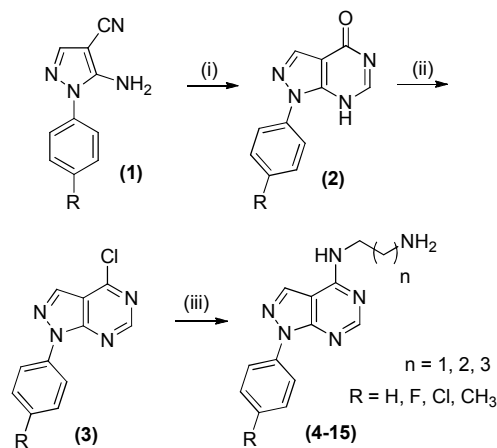


Figura 1. Planejamento dos compostos 4-15.

Resultados e Discussão

A reação de condensação entre 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrila (1) e ácido fórmico produziu o derivado 1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidona (2)

com 91% de rendimento³. A reação de cloração de 2 com POCl₃, sob refluxo, deu origem ao composto 4-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (3) com 75% de rendimento⁴. A reação de substituição nucleofílica entre o derivado clorado 3 e a respectiva diamina foi realizada para a obtenção das aminas 4-6 (R = H, n=1-3) com rendimento na faixa de 80-77%⁵.



Reagentes e condições: (i) HCO₂H, refluxo, 12h; (ii) POCl₃, refluxo, 24h; (iii) apropriada diamina, 25 °C, 24h.

Figura 2. Síntese dos compostos 4-15.

Conclusões

Os compostos 4-6 foram obtidos com rendimentos de 80-77%. A síntese dos derivados 7-15 está em andamento. Os compostos planejados serão enviados para teste contra *P. falciparum*.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS/FIOCRUZ

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

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

³ Soliman, A. M.; et al *Synthetic Comm.* **2012**, *42*, 2748-2762.

⁴ Boechat, N. et al. *Molecules* **2012**, *17*, 8285-8302.

⁵ Nava-Zuazo, C.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6398-6403.