

Planejamento e síntese de derivados 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina com potencial atividade anti-*P. falciparum*

Thais B. Silva^{1,2}(PG), Maria de Lourdes G. Ferreira¹(PQ), Luiz C.S. Pinheiro¹(PQ) e Alice M.R. Bernardino²(PQ), Núbia Boechat^{1*}(PQ)

e-mail: boechat@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

Abstract

Design and synthesis of 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives against *P. falciparum*.

In order to optimize the anti-*P. falciparum* activity of compound I five pyrazolopyridine-sulfonamide derivatives were synthesized.

Introdução

A malária ainda é um dos mais sérios problemas mundiais de saúde pública. Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que no ano de 2015 ocorreram 214 milhões de novos casos de malária no mundo¹.

A cloroquina e a sulfadoxina estão relacionados entre os principais medicamentos utilizados no tratamento da malária. No entanto, devido ao surgimento de cepas resistentes, não são mais utilizados como monoterapia para tratar pacientes com malária².

Com o objetivo de otimizar a atividade anti-*Plasmodium falciparum* do protótipo I (IC₅₀ = 0,05 μM)³ foram planejados cinco derivados do sistema 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (5-9) através da troca do anel quinolínico pelo anel 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridínico, por isoterismo de anel. Na posição 4-do anel pirazolopiridina foi mantido o espaçador com 4 carbonos metilênicos contendo o grupamento benzenossulfonamida, presente na sulfadoxina.

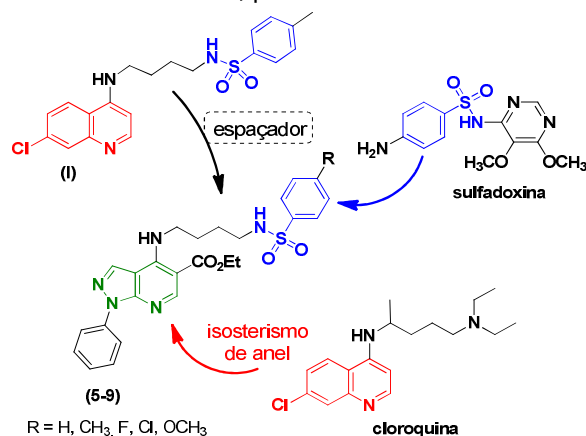
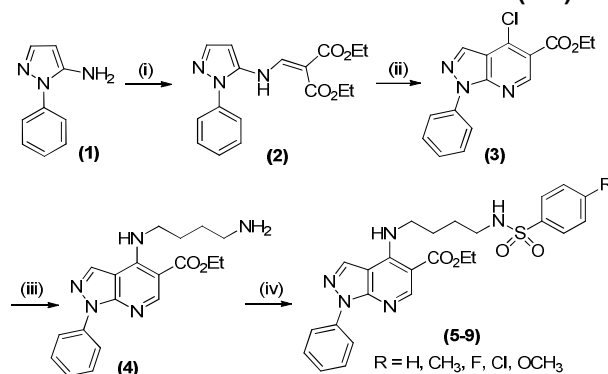


Figura 1: Planejamento dos derivados 5-9.

Resultados e Discussão

A reação entre 5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol (1) e etoximetilnomalonato de dietila em etanol sob refluxo produziu o acrilato (2)⁴, que através de uma reação de clorociclização com POCl₃, sob refluxo, obteve-se o composto 4-cloro-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etila (3)⁴.

Através da reação de substituição nucleofílica³ entre o derivado 3 e 1,4-butanodiamina em 1,4-dioxano a 25° C foi obtida a amina (4). A reação de 4 com os respectivos cloretos de benzenossulfonila³ deram origem aos novos derivados *N*-(4-((1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-il)amino)butil) benzenossulfonamida-5-carboxilato de etila (5-9).



Reagentes e condições: (i) etoximetilnomalonato de dietila, EtOH, refluxo, 2h, 85%; (ii) POCl₃, refluxo, 24h, 75%; (iii) 1,4-butanodiamina, 25 °C, 24h, 72%; (iv) apropriados cloretos de benzenossulfonila, 1,4-dioxano, Et₃N, 25 °C, 24h, 59-70%.

Figura 2. Síntese dos derivados 5-9.

Conclusões

Neste trabalho foram obtidos 5 novos derivados do sistema 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (5-9) rendimentos entre 59-70%. Os compostos foram enviados para avaliação anti-*P. falciparum*.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS/FIOCRUZ

¹<http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2015/en/> acessado em janeiro de 2016.

² Jain, R.; et al, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245-3264.

³ Pinheiro, L. C. S.; et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *23*, 5979-5984.

⁴ Bernardino, A. M. R.; et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 313.