

## Síntese de Novos Derivados do Sistema Tieno[2,3-*b*]piridina com potencial atividade antiparasitária.

Alice Maria Rolim Bernardino (PQ)<sup>1</sup>, Luiz Carlos da Silva Pinheiro (PG)<sup>1</sup>, Julio Cesar Borges (PG)<sup>1</sup>, Vitor F. Ferreira (PQ)<sup>1</sup>, Izabel C. P. P. Frugulhetti (PQ)<sup>2</sup>, Helena C. Castro (PQ)<sup>2</sup> e Carlos R. Rodrigues (PQ)<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro de São João Batista, s/n° - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. [alice@rmn.uff.br](mailto:alice@rmn.uff.br)

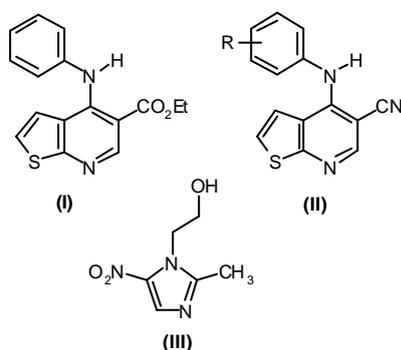
<sup>(2)</sup> Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Niterói / RJ.

<sup>(3)</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro; Faculdade de Farmácia, ModMolQSAR, RJ.

Palavras Chave: tieno[2,3-*b*]piridina, antiparasitário, giardíase

### Introdução

Recentemente uma nova classe de compostos 5-carboetoxi-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridina tem sido sintetizada e estudada, com potencial atividade contra os vírus Herpes Simplex Tipo 1 (HSV-1). O composto **(I)** mostrou uma inibição de 86% (50µM), com baixa toxicidade, indicando que esta classe de compostos retém uma potencial atividade antiviral<sup>1</sup>. Estudos mostraram que compostos da classe 5-ciano-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridina **(II)** apresentam atividade contra *Giardia lamblia*<sup>2</sup>. Os medicamentos mais recomendados para o tratamento da giardíase contêm o núcleo imidazólico destacando o Metronidazol **(III)**.



ciano-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridina foram obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica com as anilinas correspondentes, com rendimentos na faixa de 96-70%. Para produzir as

moléculas alvo, os intermediários chave foram reagidos com etilenodiamina e dissulfeto de carbono a 100° C por 24 horas. Os 13 derivados inéditos 5-(4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridinas foram obtidos com bons rendimentos (82-60%). As estruturas dos compostos foram elucidadas por Espectrometria de IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e Espectrometria de Massas. Os produtos sintetizados foram submetidos para avaliação antiparasitária.

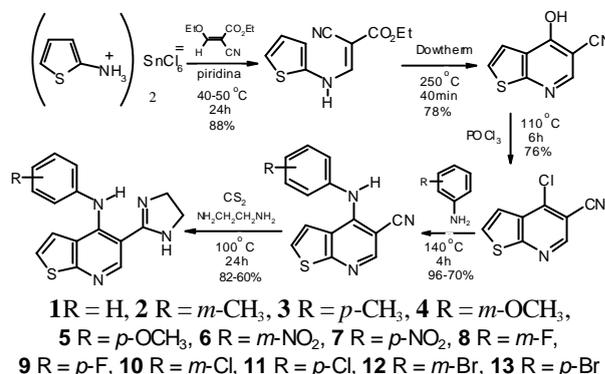


Figura 1. Rota sintética para derivados 5-(4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridinas

### Resultados e Discussão

Com o objetivo de dar continuidade à síntese de novas substâncias com potencial atividade contra o parasito *Giardia lamblia* e estudar uma relação entre estrutura e atividade foram sintetizados 13 derivados inéditos do sistema tieno[2,3-*b*]piridina.

O caminho sintético é descrito abaixo:<sup>3-5</sup>

Condensação da 2-aminotiofeno, liberada *in situ*, com (etoximetileno)cianoacetato de etila produziu o α-ciano-β-(N-2-tienilamonio)acrilato de etila com rendimento de 88%. A seguir, o acrilato foi ciclizado termicamente e isolou-se o 5-ciano-4-hidroxitieno[2,3-*b*]piridina, com 78% de rendimento.

O derivado 5-ciano-4-hidroxitieno[2,3-*b*]piridina, foi clorado usando oxicloreto de fósforo, produzindo o derivado 5-ciano-4-clorotieno[2,3-*b*]piridina com rendimento de 76%. Os intermediários chave 5-

### Conclusões

Foram sintetizados 13 novos derivados da classe 5-(4,5-diidro-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilamino)tieno[2,3-*b*]piridinas com rendimentos na faixa de 82-60%.

Estes mostram-se promissores na busca de novos fármacos antiparasitários e estão sendo testados frente o parasito *G. lamblia*.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, PROPP/CEG/UFF

1. Pinheiro L.C.S., Azevedo A.R., Frugulhetti I.C.P.P., Carneiro J.L. de M., Ferreira V.F., Bernardino A.M.R.; *Heterocycl. Comm.* **10**, **2004**.
2. Bernardino A.M.R., Pinheiro L.C.S., Rodrigues C.R., Loureiro N.I., Castro H.C., Lanfredi-Rangel A., Sabatini-Lopes J., Borges J.C., Carvalho J.M., Romeiro G.A., Ferreira V.F., Frugulhetti I.C.P.P., Vannier-Santos M. A., *Bioorg. Med. Chem.* submetido **2006**.
3. Khan M.A., Rolim A.M.C., Guarçoni A.E.; *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 475, **1983**.
4. Khan M.A., Rolim A.M.C.; *Monatshefte für Chem.* **114**, 1079, **1983**.
5. Bernardino A.M.R., Ferreira V.F., Frugulhetti I.C.P.P., Romeiro G.A., Souza M.C.B.V.; *J. Braz Chem. Soc.* **7**, 273, **1996**.