

# Planejamento e Síntese de Novos Derivados do Sistema 1H-Pirazolo[3,4-b]piridina com Potencial Atividade Antibacteriana.

Julio C. Borges (PG)<sup>1\*</sup>, Cesar D. Oliveira (PQ)<sup>1</sup>, Luiz C. S. Pinheiro (PQ)<sup>2</sup>, Maurício S. Santos (PG)<sup>1</sup>, Percilene F. Vegi (IC)<sup>1</sup>, Vinícius L. Carvalho (IC)<sup>1</sup>, Helena C. Castro (PQ)<sup>3</sup> e Alice M. R. Bernardino (PQ)<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n-Valonguinho, 24020-150, Niterói/RJ.

<sup>(2)</sup> Universidade Federal de São João del-Rei, Departamento de Ciências Naturais - DCNAT, Campus Dom Bosco, 36301-160 São João del-Rei, MG.

<sup>(3)</sup> Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Biologia Celular e Molecular - Instituto de Biologia - Outeiro São João Batista, s/n-Valonguinho, 24020-150, Niterói/RJ.

juliusborges@yahoo.com.br

Palavras Chave: 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, antibacteriano.

## Introdução

A crescente resistência apresentada por certas cepas de bactérias aos antibióticos, atualmente em uso, é um dos principais fatores preocupantes nas terapias contra doenças infecciosas, expondo muitas pessoas a infecções de difícil tratamento que podem levar ao óbito.<sup>1</sup>

No mundo inteiro, várias cepas de bactérias vêm apresentando múltipla resistência a vários antibióticos, até mesmo aos mais potentes, atualmente em uso.<sup>1</sup>

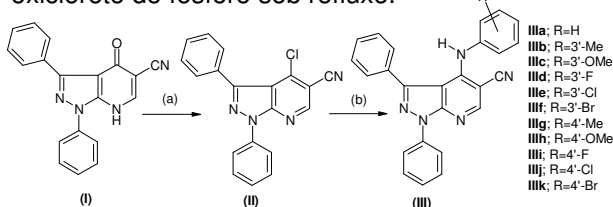
Apesar da grande diversidade de estruturas químicas e diferentes mecanismos de ação dos antibióticos, o tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes tem sido cada vez mais difícil.<sup>2</sup> Não há, atualmente, um único antibiótico em uso clínico, contra o qual não exista, pelo menos, uma cepa a ele resistente. Dessa forma, a busca por novos compostos candidatos a fármacos com atividade antibacteriana é de grande importância.<sup>3</sup>

Nosso grupo de pesquisa vem sintetizando vários derivados do sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina que apresentaram atividade contra cepas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*.<sup>1</sup> Assim, visando a obtenção de novos derivados deste sistema, relatamos a preparação de 11 derivados 4-amilino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas para testar seu potencial como agente antimicrobiano.

## Resultados e Discussão

Os novos compostos (**IIIa-k**) foram sintetizados reagindo-se o intermediário 4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrila (**II**) com anilinas correspondentes por reação de substituição nucleofílica aromática<sup>4</sup>, com rendimentos na faixa de 82-71%. Os derivados (**IIIa-k**) foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica tipo “flash” e posterior recristalização em etanol. Seus pontos de fusão foram determinados e suas estruturas confirmadas por técnicas espectrométricas.

O intermediário (**II**) foi obtido através da reação de cloração de 1,3-difenil-4-oxo-4,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrila (**I**) com oxicloreto de fósforo sob refluxo.<sup>5</sup>



a. POCl<sub>3</sub>/refluxo/(72%); b. Ar-NH<sub>2</sub>/DMF/(82-71%).

**Figura 1.** Rota sintética para preparação dos derivados 1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

Os novos derivados 4-amilino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas (**IIIa-k**) sintetizados foram enviados ao Laboratório de Antibióticos, Bioquímica e Modelagem Molecular (LABioMol) para realização dos testes preliminares de atividade antibacteriana, sob supervisão da Profa. Dra. Helena Carla Castro.

## Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 11 compostos do sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina inéditos com bons rendimentos (82-71%). Os testes de atividade antibacteriana preliminares estão em andamento.

## Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, PÓS-QUÍMICA/UFF, PROPP/UFF.

<sup>1</sup> Leal, B.; Pinheiro, L.C.S.; Borges, J.C.; Rodrigues, C.R.; Bernardino, A.M.R.; Castro, H.C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8196-8204.

<sup>2</sup> Pinheiro, L.C.S.; Borges, J.C.; Rodrigues, C.A.; Castro, H.C.; Bernardino, A. M. R. *et al. Curr. Microbiol.* **2008**, *57*, 463-468.

<sup>3</sup> Netey, H.; Haswani, D.; D' Souza, M.; Oettinger, C. *Drug. Dev. and Pharm.* **2007**, *25*, 133-139.

<sup>4</sup> Bernardino, A.M.R.; Pinheiro, L.C.S.; Rodrigues, C.R.; Castro, H.C.; Borges, J.C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5765-5770.

<sup>5</sup> Pinheiro, L.C.S.; Azevedo, A.R.; Frugulhetti, I.C.P.P.; Carneiro, J.L. de M.; Ferreira, V.F. e Bernardino, A.M.R. *Heterocycl. Comm.* **2004**, *10*, 407-410.