

Síntese de derivados tetrazólicos candidatos a protótipos de fármacos antiinflamatórios.

Francine Pazini^{1,2} (PG)*, Ricardo Menegatti² (PQ), Luciano M. Lião¹ (PQ). francinepazini@gmail.com

1- Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química – Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, Campus Samambaia, Caixa Postal 131, 74001-970, Brasil.

2- Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia – Laboratório de Química Farmacêutica Medicinal, Av. Universitária, Setor Universitário, 74605-220, Brasil.

Palavras Chave: Heterocíclicos, tetrazóis.

Introdução

Os tetrazóis são sistemas heterocíclicos que apresentam inúmeras aplicações, tendo importância como precursores para uma variedade de compostos heterocíclicos que contém nitrogênio^{1,2}. Várias são as atividades farmacológicas descritas na literatura para derivados tetrazóis, *i.e.* Losartan, empregado como antagonistas de angiotensina II. No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos candidatos a protótipos de fármacos antiinflamatórios, descrevemos a síntese de (**7a-h**) desenhados a partir do celecoxibe® (Figura 1). Os novos derivados tetrazólicos (**7a-h**) apresentam o padrão bis-arilheterociclo, presente no protótipo celecoxibe®.

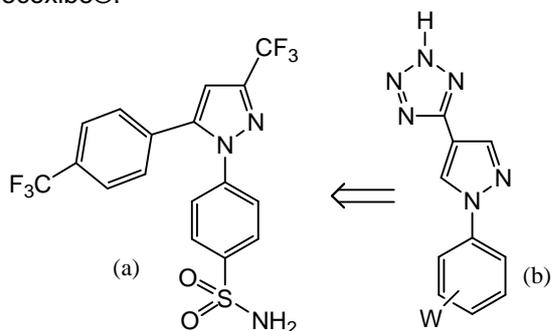
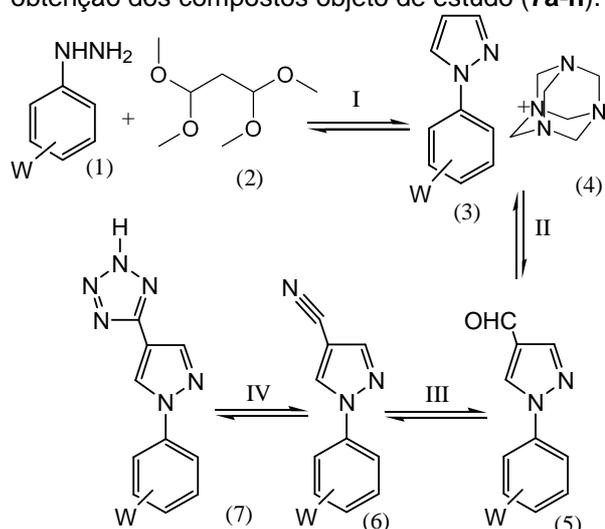


Figura 1. Planejamento estrutural de b (**7a-h**) a partir do celecoxibe® (a)

Resultados e Discussão

A rota sintética (Figura 2) para produção dos derivados tetrazóis funcionalizados (**7a-h**) teve início através da reação de condensação, entre fenilidrazinas funcionalizadas (**1a-h**) e 1,1,3,3-tetrametoxipropano (**2**), em meio ácido, levando à obtenção dos *N*-fenilpirazóis funcionalizados (**3a-h**). Em etapa subsequente, os *N*-fenilpirazóis (**3a-h**) foram formilados químicamente e regioespecificamente na posição 4 do anel pirazol, aos intermediários aldeídicos (**5a-h**), através do emprego de condições da Reação de Duff. Os intermediários aldeídicos (**5a-h**) submetidos à reação de condensação com cloridrato de hidroxilamina, formando as correspondentes oximas, que desidratam *in situ*, na 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

presença de iodeto de potássio, às correspondentes nitrilas (**6a-h**). Por fim, os intermediários nitrila (**6a-h**) foram submetidos à reação de cicloadição 1,3-dipolar, através do emprego de azida de sódio e cloreto de amônio com catalisador, levando à obtenção dos compostos objeto de estudo (**7a-h**).



I – HCl, EtOH/ Δ , 2h; II – CF₃CO₂H/ Δ , 24h; III – NH₂OH, HCl, NaI, DMF, Δ , 12h; IV – NaN₃/NH₄Cl, DMF, Δ , 72h. 7-a: *p*-NO₂; 7-b: *p*-F; 7-c: *m*-F; 7-d: *p*-Cl; 7-e: *m*-Cl; 7-f: *m*-NO₂; 7-g: *o*-F; 7-h: *p*-Br

Figura 2. Rota sintética.

Conclusões

Ao término deste trabalho, podemos concluir que a estratégia sintética eleita para a obtenção das moléculas (**7a-h**) objeto de estudo se mostrou adequada, uma vez que as mesmas foram sintetizadas em bons rendimentos. Atualmente, as moléculas (**7a-h**) se encontram sob avaliação farmacológica.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao MCT/FINEP/CT-INFRA, à FUNAPE/UFG, ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro.

¹ Amantine, D. et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *8*, 2896.

² Dighe, S. N.; Jain, K. S.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Letters.* **2009**, *50*, 6139.

³ Navidpour, L et.al. *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2006**, *16*, 4483.