

Síntese de Novos Derivados Pirazólicos Candidatos à Atividade Antileishmania.

Percilene F. Vegi (IC)¹, Maurício S. dos Santos (PQ)¹, Julio C. Borges (PG)¹, Roberta K. F. Marra (PG)¹, Veronica F. Amaral (PQ)², Marcos C. Souza (PQ)¹ e Alice M. R. Bernardino (PQ)^{1*}.

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

(²) Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Biologia Celular e Molecular - Instituto de Biologia - Outeiro São João Batista, s/n-Valonguinho, 24020-150, Niterói/RJ.

ggolice@vm.uff.br

Palavras Chave: Pirazol, Tetrazol, Leishmania.

Introdução

As leishmanioses são classificadas como doenças extremamente negligenciadas e oferecem sérios riscos à saúde em diversos países, principalmente subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Acredita-se que 12 milhões de pessoas sofram de leishmaniose em todo o mundo¹.

A quimioterapia das leishmanioses ainda é um grave problema, pois os fármacos atualmente em uso são ineficientes, bastante tóxicos e caros. Outro fator importante é a resistência que muitas cepas de parasitas vem apresentando frente às drogas de escolha¹.

Dessa forma, é de grande importância a busca por novos compostos candidatos a fármacos que sejam menos tóxicos e mais ativos no combate dessa doença.

O sistema pirazólico tem sido exaustivamente estudado devido à sua importância comercial na indústria farmacêutica. Trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa que incluem esse sistema vem mostrando bons resultados frente a *Leishmania amazonensis*, *in vitro* e *in vivo*.²

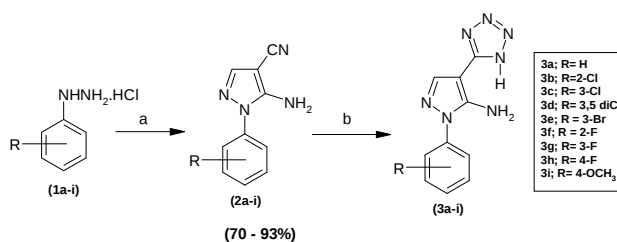
Com o objetivo de sintetizar novas substâncias candidatas à atividade antileishmania relatamos a preparação de 9 derivados pirazólicos inéditos (**3a-i**).

Resultados e Discussão

Os compostos (**3a-i**) foram sintetizados reagindo-se os intermediários (**2a-i**) com azida de sódio e cloreto de amônio³, utilizando DMF com solvente. A purificação dos derivados (**3a-i**) ocorreu por recristalização em etanol e água. Seus pontos de fusão, rendimento e IV encontram-se na tabela 1.

A síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-1H-pirazóis (**2a-i**) foi realizada através da reação entre arilidrazinas (**1a-i**), e etoximetilenomalonitrila (EMMN).⁴

Todos os derivados foram caracterizados para métodos espectrométricos como IV, RMN ¹H e ¹³C.



a. EMMN, etanol; b. NaN₃, NH₄Cl, DMF.

Figura 1. Rota sintética para preparação dos derivados pirazólicos.

Compostos	PF (°C)	Rend. (%)	IV (cm ⁻¹)
3a (R=H)	137-139	57	3326,3225,1626
3b (R=2-Cl)	133-135	57	3357,3219,1619
3c (R=3-Cl)	164-165	74	3459,3222,1640
3d (R=3,5-diCl)	210-211	66	3403,3236,1640
3e (R=3-Br)	175-176	68	3455,3203,1618
3f (R=2-F)	120-121	47	3355,3222,1622
3g (R=3-F)	179-180	74	3351,3223,1607
3h (R=4-F)	172-173	62	3347,3222,1616
3i (R=4-OCH ₃)	124-125	62	3360,3183,1632

Tabela 1: Rendimentos, ponto de fusão e IV dos derivados 5-(5-amino-1-aryl-1H-pirazol-4-yl)-1H-tetrazóis (**3a-i**).

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 9 produtos inéditos na literatura com ótimos rendimentos (74-47%) e que são potenciais candidatos à atividade antileishmania. Os testes de atividade serão realizados no Depto. Imunobiologia-IB-UFF sob a supervisão da Profa. Dra. Veronica F. Amaral.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, PÓS-QUÍMICA/UFF.

- Santos, D. O.; Coutinho, C. E. R.; Madeira, M. F.; Bottino, C. G.; Vieira, R. T.; Nascimento, S. B.; Bernardino, A. M. R.; Bourguignon, S. C.; Corte-Real, S.; Pinho, R. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 1-10.
- Charret, K. S.; Rodrigues, R. F.; Bernardino, A. M. R.; Gomes, A. O.; Carvalho, A. F.; Canto-Cavaleiro, M. M.; Leon, L.; Amaral, V. F., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2009**, *80*, 568-573
- Sharon, A.; Pratap, R.; Tiwari, P.; Srivastava, A.; Maulik, P.R.; Ram, V.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2115
- Santos, M. S.; *Dissertação de Mestrado- Universidade Federal Fluminense*, **2005**.