

Síntese de novos derivados 1H-pirazolo[3,4-b]piridina fosforamidatos candidatos a atividade antileishmania.

Antonia C. R. Furtado (PG)^{1*}, Neidemar de M. S. Bastos¹, Marcos C. de Souza (PQ)¹, Alice M. R. Bernardino (PQ)¹, Marilene M. C. Cavalheiro (PQ)².

*carlenerf@hotmail.com

(1) Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Outeiro de São João Batista, s/n^o - Valonguinho. 24020-141 Niterói / RJ.

(2) Laboratório de Bioquímica de Tripanossomatídeos, Instituto Oswaldo Cruz /FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ.

Palavras Chave: 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, aminoalquilfosforamidatos, leishmanioses

Introdução

Os compostos heterocíclicos apresentam grande importância devido a sua aplicabilidade em diversos campos da química moderna¹. Está descrito na literatura que derivados do sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina apresentam atividade antileishmania². Sendo o tratamento das leishmanioses longo, tóxico e doloroso, o potencial de desenvolver resistência às drogas deve ser tratado como uma combinação de medicamentos. Ensaio com resultados promissores estão em andamento³. Não há relatos na literatura sobre a síntese e a atividade farmacológica de fosforamidatos inseridos a este sistema heterocíclico, porém moléculas ainda não publicadas, sintetizadas por nosso grupo de pesquisa apresentaram boa atividade frente à *Leishmania amazonensis* e por isso propõe-se neste trabalho desenvolver reações de acoplamentos de fosforamidatos ao sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Figura 1). Os novos compostos propostos terão similaridade estrutural com os respectivos protótipos, sendo potenciais pró-fármacos frente à *Leishmania amazonensis*, abrindo assim uma nova vertente na pesquisa.

Resultados e Discussão

Foi sintetizada uma série de 15 novos derivados (5a-e; 6a-e; 7a-e), com rendimentos entre 83-67%. Os intermediários (1, 2 e 3) foram obtidos pela aplicação de reações clássicas da literatura⁴ e os intermediários (4a-e) foram obtidos utilizando-se a técnica de monofosforilação direta de diaminas alifáticas com fosfonato de diisopropila, desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa⁵ (Figura-1). A reação de acoplamento entre 1, 2 e 3 e 4a-e foi realizada através de uma substituição nucleofílica aromática do átomo de cloro presente na posição 4- dos substratos promovida pelo grupamento amino terminal de 4a-e. Todos os derivados foram caracterizados por técnicas de espectroscopia de IV, ¹H-RMH, ¹³C-RMN, ³¹P-RMN. Os resultados preliminares do estudo *in vitro*, nas formas promastigotas, da relação estrutura-atividade mostraram que o melhor perfil inibitório frente a *L. Amazonensis*

ocorre na molécula com maior número de átomos de carbono inserido.

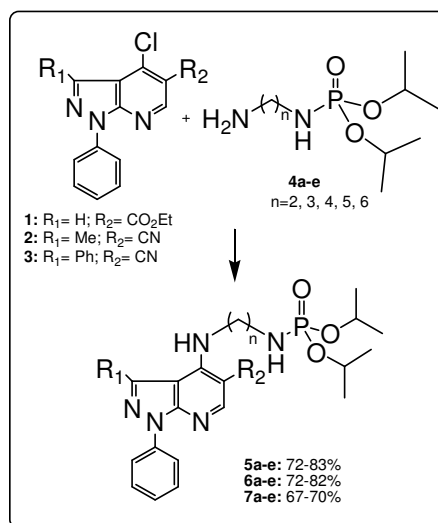


Figura 1. Obtenção dos derivados (1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-ilamino)alquilfosforamidato de diisopropila (5a-e; 6a-e; 7a-e).

Conclusões

Foram sintetizados 15 novos derivados (1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-ilamino)alquilfosforamidato de diisopropila (5a-e; 6a-e; 7a-e). Estudos para detecção de atividade antileishmania encontram-se em andamento.

Agradecimentos

CAPES, CNPq.

¹ Beutner G. B.; Kuethe, J. T.; Kim, M. M.; Yasuda, N.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 789.

² De Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Cavalheiro, M. C.; Leon, L. L.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5427.

³ "First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases".

⁴ (a) Hohn, H.; Denzel, T. J. W.; *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 235. (b) Lynch, B. M.; Khan, M. A.; Teo, H. C.; Pedrott, F.; *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 420.

⁵ Souza, M. C.; Macedo, W. P.; Torres, T. S.; Pedrosa, L. F. e Alt, H. G.; "Selective mono-phosphorylation of aliphatic diamines", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2006**, *181*, 1885.