

Uma Eficiente Síntese de Novos Derivados Pirazólicos Sulfonamídicos Candidatos à Atividade Antileishmania

Vanessa de O. Santos (IC)^{1*}, Julio C. Borges (PG)¹, Cesar D. Oliveira (PQ)¹, Marilene M. do Canto Cavalheiro (PQ)², Leonor L. Leon (PQ)² 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, 24020-141, Niterói/RJ.

⁽²⁾ Laboratório de Bioquímica de Tripanossomatídeos – Departamento de Imunologia – IOC/ FIOCRUZ – RJ
nessaoliveira@yahoo.com.br

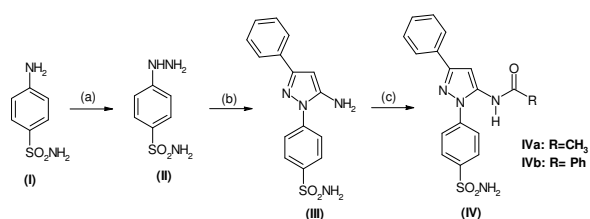
Palavras Chave: *Leishmania*, pirazol, sulfonamidas.

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 leishmanioses em todo o mundo. A quimioterapia das leishmanioses ainda é bastante deficiente devido ao fato dos fármacos de 1ª escolha apresentarem alta toxicidade, diversos efeitos colaterais, alto custo e resistência por parte dos protozoários.¹ O sistema pirazólico tem sido exaustivamente estudado devido à sua importância comercial na indústria farmacêutica, assim como os derivados sulfonamídicos que possuem grande importância na química medicinal, o que pode ser comprovado pelo fato de toda uma classe de quimioterápicos antibacterianos apresentarem este grupo (as chamadas *sulfas*).² Visando a obtenção de novos fármacos que não apresentem os problemas acima citados, nosso grupo de pesquisa vem sintetizando vários derivados pirazólicos contendo o grupo sulfonamida que apresentaram boas atividades *in vitro* e *in vivo* frente a *Leishmania amazonensis*.^{3,4,5} Neste trabalho foram sintetizados e avaliados quanto a sua potencial atividade antileishmania dois novos derivados do sistema 4-(5-carboxamida-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzenossulfonamidas (**IVa**) e (**IVb**).

Resultados e Discussão

Os novos derivados **IVa** e **IVb** foram sintetizados reagindo-se o composto 4-(5-amino-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzenossulfonamidas (**III**) com anidrido acético e cloreto de benzoila, respectivamente.⁶ O intermediário **III** foi preparado através da reação entre a *p*-hidrazinobenzenossulfonilamida (**II**) e benzoilacetona. A hidrazina **II** foi obtida, a partir da sulfanilamida (**I**), conforme descrito na literatura.⁷ Todas as substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas espectrométricas.



a. 1) NaNO₂/HCl; 2) Na₂SO₃/Δ/(90%); b. BzCH₂CN/HCO/(87%); c. **IVa**: Ac₂O/ AcOH/ AcONa/(90%) e **IVb**: BzCl;NEt₃(70%).

Figura 1. Rota sintética para preparação dos derivados **IVa** e **IVb**.

Estão sendo realizados testes de atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 2 derivados do sistema 4-(5-carboxamida-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)benzenossulfonamidas (**IVa**) e (**IVb**) inéditos na literatura. A rota sintética proposta demonstrou ser bastante eficiente, pois os produtos foram obtidos com bons rendimentos (90 e 70%, respectivamente).

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, CAPES, PIBIC - PROPPI, UFF.

¹Santos, M. S.; Gomes, A. O.; Bernardino, A. M. R.; Souza, M. C.; Khan, M. A.; Brito, M. A.; Castro, H. C.; Abreu, P. A.; Rodrigues, C. R.; Léo, R. M. M.; Leon, L. L.; Canto-Cavalheiro, M. M. *Journal of Brazilian Chemical Society*, **2010**, *22*, 352-358.

²Sharma, P. K.; Singh, K.; Kumar, S.; Kumar, P.; Dhawan, S. N.; Lal, S.; Ulbrich, H.; Dannhardt, G. *Medicinal Chemistry Research*, **2010**, *on line frst*.

³Bernardino, A.M.R.; Gomes, A. O.; Charret, K. S.; Freitas, A. C. C.; Machado, G. M. C.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. L.; Amaral, V. F. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *41*, 80-87.

⁴Charret, K. S.; Rodrigues, R. F.; Bernardino, A. M. R.; Gomes, A. O.; Carvalho, A. V.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. Amaral, V. F. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, **2009**, *80*, 568-573.

⁵Borges, J. C. *Tese de Doutorado* – UFF – **2008**.

⁶Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Text-book of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed., Longman, **1989**.

⁷*Bioorganic & Medicinal Chemistry* **12**, **2004**, 2317-2333.