

Síntese de Novos Derivados Imidazolínicos Pirazólicos com Potencial Atividade Antileishmania

Percilene F. Vegi (IC)¹, Maurício S. dos Santos (PQ)^{2*} e Alice M. R. Bernardino (PQ)¹

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

⁽²⁾ Universidade Federal de Itajubá – Depto. de Física e Química – Instituto de Ciências Exatas – Av. BPS, 1303 - Pinheirinho, 37500-903, Itajubá/MG

mauriciounifei@yahoo.com.br

Palavras-Chave: Heterociclos, Pirazóis, Imidazolinas, Leishmania.

Introdução

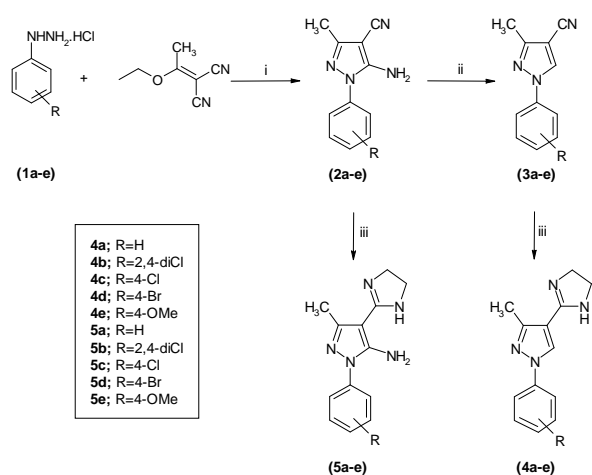
As doenças provocadas por protozoários como as leishmanioses, constituem um grave problema de saúde pública em diversas áreas do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a estimativa é de que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco, com registro aproximado de 1 milhão e 600 mil novos casos por ano. Acredita-se que aproximadamente 12 milhões de pessoas estejam infectadas.¹

A quimioterapia das leishmanioses ainda é um grave problema, pois os fármacos 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 escolha.² Dessa forma, a pesquisa por novos compostos candidatos a fármacos que sejam menos tóxicos, de baixo custo e mais ativos no combate dessas doenças deve ser intensificada principalmente nos países endêmicos como o Brasil. Os sistemas pirazólicos e imidazolínicos têm sido exaustivamente estudados devido à sua importância comercial na indústria farmacêutica. Trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa que incluem esses sistemas vem mostrando bons resultados frente à *Leishmania amazonensis*, *in vitro* e *in vivo*.³⁻⁵

Com o objetivo de sintetizar novas substâncias candidatas à atividade antileishmania, relatamos a preparação de 10 derivados imidazolínicos pirazólicos inéditos, sendo 5 deles, 1-aryl-3-metil-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis (**4a-e**) e os outros 5 compostos 5-amino-1-aryl-3-metil-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis (**5a-e**).

Resultados e Discussão

A síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4-ciano-3-metil-1H-pirazóis (**2a-e**) foi realizada através da reação entre cloridratos de arilidrazinas (**1a-e**), etoxietilidenomalononitrila e acetato de sódio, utilizando etanol como solvente. Os derivados 1-aryl-4-ciano-3-metil-1H-pirazóis (**3a-e**) foram obtidos através da reação entre os compostos (**2a-e**), nitrito de *t*-butila e THF (anidro). Os produtos finais (**4a-e**) e (**5a-e**), foram sintetizados a partir dos substratos (**3a-e**) e (**2a-e**), respectivamente, reagindo com dissulfeto de carbono e etilenodiamina.⁴



i: acetato de sódio e etanol, refluxo, 1h ii: nitrito de *t*-butila e THF, refluxo, 2h iii: CS₂ e etilenodiamina, refluxo, 12h.

Figura 1. Rota sintética para a preparação dos derivados 1-aryl-3-metil-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis (**4a-e**) e 5-amino-1-aryl-3-metil-4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazóis (**5a-e**).

Conclusões

Os 10 derivados inéditos propostos (**4a-e**) e (**5a-e**) foram obtidos com bons rendimentos: 55-80%. A metodologia sintética utilizada mostrou-se viável.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, PÓS-QUÍMICA/UFF.

- Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: First WHO Report on Neglected Tropical Diseases; Crompton, D. W. T., Peters, P., Eds.; WHO Press, **2010**, 172 pp.
- 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.
- Santos, M. S.; Gomes, A. O.; Bernardino, A. M. R.; Costa, M. S.; Khan, M. A.; Brito, M. A.; Castro, H. C.; Abreu, P. A.; Rodrigues, C. R.; Léo, R. M. M.; Canto-Cavalheiro, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 352.
- Santos, M. S.; Tese de Doutorado, Universidade Federal Fluminense, **2009**.
- Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R.; Souza, M. C.; Fajardo-Bonin, R.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. L. *Parassitologia* **2005**, *47*, 113.