

Estudo da Atividade de Novos Derivados 4-Arilamino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas Contra *Leishmania amazonensis*

Ana Carolina Cavalini (IC)^{1*}, Julio C. Borges (PG)¹, César D. de Oliveira (PQ)¹, Luiz C. S. Pinheiro (PQ)¹, Juliana S. De Carvalho (IC)², Leonor L. Leon (PQ)², Marilene M. Canto-Cavalheiro (PQ)², Alice M. R. Bernardino (PQ)¹.

carol_cavalini@yahoo.com.br

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

(2) Laboratório de Bioquímica de Tripanosomatídeos, IOC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

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

Introdução

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários parasitos do gênero *Leishmania*, e estas vão desde infecções cutâneas, mucocutâneas até a forma visceral. A doença é endêmica em muitas regiões tropicais e subtropicais do mundo, levando a sérios problemas de saúde pública.

Estima-se que 12 milhões de pessoas estão infectadas e em torno de 1,5 a 2 milhões de novas infecções ocorrem a cada ano.¹

Como os fármacos utilizados na clínica são tóxicos e muitas vezes ineficientes, a busca por novas substâncias leishmanicidas torna-se necessária.²

Nosso grupo de pesquisa vem sintetizando vários derivados do sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina que apresentaram atividade antileishmania³, uma vez que é de fundamental importância desenvolver novos protótipos candidatos a fármacos ativos contra a leishmaniose e, ao mesmo tempo, menos tóxicos do que os utilizados atualmente.

Em nossos estudos, estão sendo investigados o efeito *in vitro* antileishmania *L. amazonensis* (cepa MHOM/BR/77/LTB0016) de onze derivados 4-arilamino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas (**II a-k**) contra as formas promastigotas dos parasitos, uma vez que a *L. amazonensis* tem sido associada às diversas formas da doença, desde a forma cutânea, mucocutânea, difusocutânea até a visceral.⁴

Resultados e Discussão

Os novos compostos (**IIa-k**) foram sintetizados reagindo-se os intermediários 4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrila (**I**) com anilinas correspondentes por reação de substituição nucleofílica aromática.⁵ Os derivados (**IIa-k**) foram purificados por recristalização utilizando-se etanol como solvente. Seus pontos de fusão foram determinados e suas estruturas confirmadas por técnicas espectrométricas.

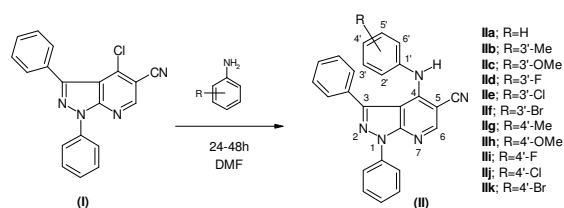


Figura 1. Rota sintética para preparação dos derivados 4-arilamino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas.

As substâncias estão sendo testadas dentro de um intervalo de concentração de 10-160 µg/ mL e solubilizadas em DMSO (DMSO, Sigma Chemical Co.), com a concentração final do solvente nos experimentos nunca superior a 1,6%, então adicionados a uma placa de 96 poços micro e incubados a 26 °C por 24h com o parasito na fase metacíclica em uma concentração de 4 x 10⁶ células por ml.⁶

O percentual de inibição está estimado em comparação com o controle e os resultados expressos em EC₅₀/24h.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 11 novos compostos 4-arilamino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrilas com bons rendimentos (82-71%). As substâncias sintetizadas estão sendo avaliadas quanto a sua atividade antileishmania.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, PÓS-QUÍMICA/UFF, PROPP/UFF, IOC/FIOCRUZ.

¹www.apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/human-rights. (Janeiro, 2011)

²Chappuis F.; Sundar S.; Hailu A.; Ghalib H.; Rijal S.; Peeling R.W.; Alvar J.; Boelaert M.; *Nat. Rev. Microbiol.* 5, 2007, 873-882.

³Mello, H.; Echevarria, A.; Bernardino, A. M.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L. L. *J. Med. Chem.* 47, 2004, 5427-5432.

⁴Leon, L.L.; Machado G.M.; Carvalho-Paes, L.E.; Grimaldi, J.R.G. *Trans. R. Trop. Med. Hyg.* 84, 1990, 687-680.

⁵Bernardino, A.M.R.; Pinheiro, L.C.S.; Rodrigues, C.R.; Castro, H.C.; Borges, J.C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5765-5770.

⁶A. M. R. Bernardino; A. O. Gomes; K. S. Charret; A. C. C. Freitas; G. M. C. Machado; M. M. Canto-Cavalheiro; L. L. Leon, V. F. Amaral; *Europ. Journal of medic. Chem.* 41, 2006, 80-87.