

Planejamento e síntese de novos derivados do sistema 1H-pirazolo[3,4-b]piridina para avaliação da atividade antifúngica.

Beatriz C. L. Melo (PG)¹, **Julio C. Borges*** (FM)², Gustavo Polilo (IC)¹, Luiz A. Flores (IC)¹, Bruno Leal (PQ)³, Lais Cavalcanti (PG)³, Helena C. Castro (PQ)^{3,4}, Marcos V. Kalil (PQ)⁴, 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⁾ Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – Campus Nilópolis - Rua Lucio Tavares, 1045 – CEP 26530-060, Nilópolis/RJ.

⁽³⁾ Universidade Federal Fluminense - Programa de Pós-Graduação em Patologia – Faculdade de Medicina.

⁽⁴⁾ Universidade Federal Fluminense – Instituto de Biologia – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia.

julio.borges@ifrr.edu.br

Palavras Chave: Pirazolopiridina, Antifúngico.

Abstract

Design and synthesis of new 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives for antifungal evaluation.

This work describes the synthesis, characterization and fungicidal evaluation of 6 new 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives.

Introdução

As doenças causadas por fungos, constituem um grave problema de saúde pública em todo mundo.¹ A mortalidade associada a estas doenças é bastante elevada, principalmente em pacientes imunocomprometidos.^{2, 3} A quimioterapia utilizada no tratamento das infecções fúngicas não é totalmente eficiente. Os fármacos atualmente em uso apresentam diversos efeitos colaterais, alguns são caros e outros apresentam uma toxicidade bastante elevada. Outro fator importante é o aparecimento de várias cepas de fungos resistentes a pelo menos um dos fármacos de uso clínico.¹ Dessa forma, a busca por novas moléculas candidatas a fármacos com atividade antifúngica é de grande importância.

Com relação à busca de novos protótipos, com ação antifúngica, é muito interessante a presença do núcleo 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, uma vez que este está presente em várias moléculas que vem apresentando esta atividade.^{4, 5, 6} Destaca-se também a relação isostérica existente entre o anel pirazólico e o imidazol. Este último, presente em vários medicamentos utilizados no tratamento das doenças provocadas por fungos.⁷ Assim, relatamos a síntese de 6 novos derivados do sistema 4-arilamino-1-fenil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonitrila para testar seu potencial como agente antifúngico.

Resultados e Discussão

As pirazolopiridinas (**IIIa-f**) foram sintetizadas reagindo-se anilinas correspondentes com o derivado bromado (**II**) por substituição nucleofílica aromática.⁸ (**II**) foi obtido por reação de bromação do intermediário carbonilado (**I**) com tribrometo de fósforo em *N,N*-dimetilformamida.⁹ Finalmente, a substância (**I**) pode ser preparada a partir de

aminopirazóis por metodologia análoga a de Gould-Jacobs.¹⁰

Todas as estruturas foram confirmadas por técnicas espectrométricas (IV-FT, ¹H e ¹³C-RMN).

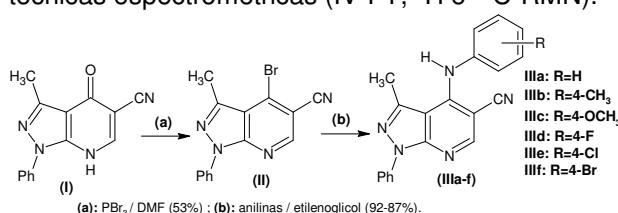


Figura 1. Síntese das moléculas propostas (IIIa-f).

As substâncias sintetizadas foram enviadas aos Laboratórios de Antibióticos, Bioquímica e Modelagem Molecular (LABIEMOL) e de Microbiologia Oral, da Universidade Federal Fluminense para avaliação da atividade antifúngica, sob supervisão da Dra. Helena C. Castro e do Dr. Marcos V. Kalil.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 6 derivados inéditos na literatura, com excelentes rendimentos. Os testes de atividade antifúngica encontram-se em andamento e vêm apresentando bons resultados.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, UFF.

¹Alcazar-Fuoli, L.; Mellado, E. *Brit. J. Haematol.* **2014**, 166, 471.

²Richardson, J. P.; Moyes, D. L. *Virulence.* **2015**, 21, 0.

³Brown, A. F.; Leech, J. M.; Rogers, T. R.; McLoughlin, R. M.; *Front. Immunol.* **2013**, 4, 507.

⁴Girisha, K. S.; Kalluraya, B.; Vidyashree, J. H. S. *Ind. J. Chem.* **2012**, 51B, 1767.

⁵Acosta, P.; Insuasty, B.; Ortiz, A.; Abonia, R.; Sortino, M.; Zacchino, S. A.; Quiroga, J. *Arab. J. Chem.* **2015**, in press.

⁶Kundariya, D.S.; Bhesdadia, B. M.; Joshi, N. K.; Petel, P. K. *Int. J. Chem.Tech. Res.* **2011**, 3, 238.

⁷Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Microbiologia.* **2012**, 10^{ed.}, Artmed.

⁸Bernardino, A. M. R.; Pinheiro, L. C. S.; Rodrigues, C. R.; Loureiro, N. I.; Castro, H. C.; Lanfredi-rangel, A.; Sabatini-Lopes, J.; Borges, J. C.; Carvalho, J. M.; Romeiro, G. A.; Ferreira, V. F.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Vannier-Santos, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5765.

⁹Yajima, T.; Munakata, K. *Chem. Lett.* **1977**, 891.

¹⁰Mitscher, L. A. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 559.