

Novos Derivados Pirazolopirimidínicos Com Potencial Atividade Anti-*P. Falciparum*

Livia M. Feitosa (PG)¹, Gabriel Matheus dos S. de Araujo (IC)¹, Maria de Lourdes G. Ferreira (PQ)¹, Luiz C. S. Pinheiro (PQ)¹, Nubia Boechat (PQ)^{1*}

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Departamento de Síntese de Fármacos, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* e-mail: gbmsaraujo@gmail.com; nubia.boechat@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Malária, Pirazolopirimidínico, Quinolina

Introdução

A malária é a principal causa de morbidade e mortalidade ao redor do mundo por doenças parasitárias, especialmente em países em desenvolvimento. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ mostram que houve cerca de 219 milhões de casos de malária e cerca de 435 mil mortes em 2017. Nosso grupo tem buscado novos candidatos a fármacos que possam ser empregados no tratamento da malária². Na busca de fármacos antimaláricos, identificaram-se derivados pirazolopirimidínicos com potencial atividade anti-*P. falciparum*. O (protótipo I) mostrou IC₅₀ = 10,0 µM frente ao *P. falciparum*, sendo 22 vezes maior que o da cloroquina (IC₅₀ = 0,46 µM), enquanto derivados 7-cloroquinolinas (protótipo II), com IC₅₀ de 0,09 µM, apresentaram atividade 5 vezes maior que o fármaco de referência frente ao *P. berghei*³. Portanto, o objetivo desse trabalho foi a síntese de novos derivados pirazolopirimidínicos e envio para ensaios biológicos.

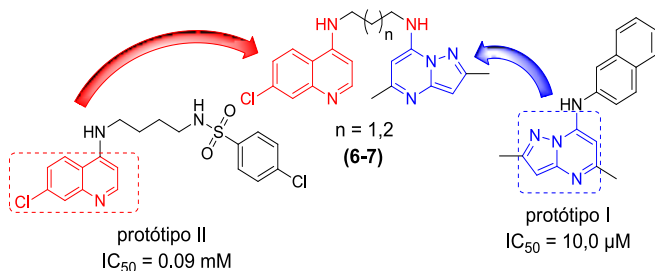


Figura 1. Planejamento dos Compostos 6-7.

Resultados e Discussão

A reação dos aminopirazóis com acetoacetato de etila em tolueno produziu o derivado pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona **2** com 95% de rendimento, este derivado carbonilado foi tratado com POCl₃ para obter o intermediário clorado **3** com rendimento de 97%. A reação entre a 4,7-dicloroquinolina com as respectivas diaminas, 1,4-butanodiamina e 1,3-propanodiamina, sem solvente, sob refluxo, produziu as aminoquinolinas, **5a,b**, com 90 e 86% de rendimento, respectivamente. Através da reação do

intermediário **3** e as respectivas aminoquinolinas (**5a,b**) em etanol, sob refluxo, foram formados os compostos **6-7**, não constando na literatura, em 40-50% de rendimento, após purificação. Após a síntese e a caracterização, os novos derivados foram enviados para ensaios *in vitro*.

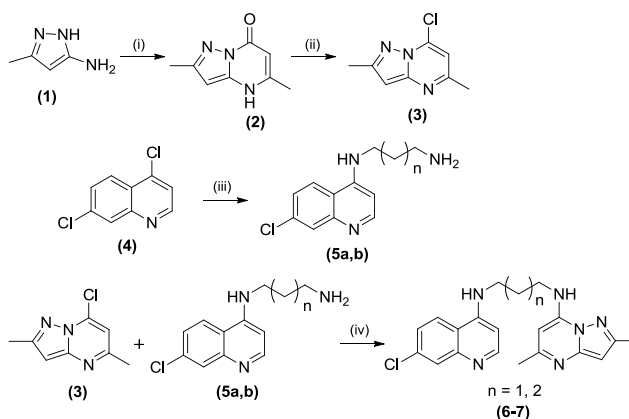


Figura 2. Rota Sintética do composto 6-7.

Reagentes e Condições: (i) Acetoacetato de Etila, AcOH, tolueno, refluxo, 24 h; (ii) POCl₃, refluxo, 3h; (iii) diaminas apropriadas, refluxo, 4h; (iv) Etanol, refluxo, 6h.

Conclusões

Dois derivados pirazolopirimidínicos finais inéditos foram sintetizados com rendimento de 40-50% após purificação por coluna cromatográfica. As substâncias já foram enviadas para ensaios *in vitro* e as que se mostrarem mais potentes serão enviadas para *in vivo* para investigação de sua atividade antimalárica.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES, FAPERJ e PDTIS-FIOCRUZ pelo apoio financeiro

¹ WHO. Disponível em:

<<https://www.who.int/malaria/en>>. Acesso em 17 de outubro de 2019.

² Boechat, N. et al. *Molecules*, 2012, 17, 8285-8302.

³ Pinheiro, L. C. S. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23, 5979-5984.