

SÍNTESE CONVENCIONAL DE NÚCLEOS HETEROCICLOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA PLATAFORMA DE SÍNTESES EM MICROESCALA

Tiago Henrique Corrêa da Silva ¹

An Matheussen,² Guy Caljon ²

Daniel Gedder Silva ¹

¹ Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP USP); ² Universidade de Antuérpia - Laboratório de Microbiologia, Parasitologia e Higiene (LMPH)

E-mail: titiharry@usp.br; danielgedder@usp.br

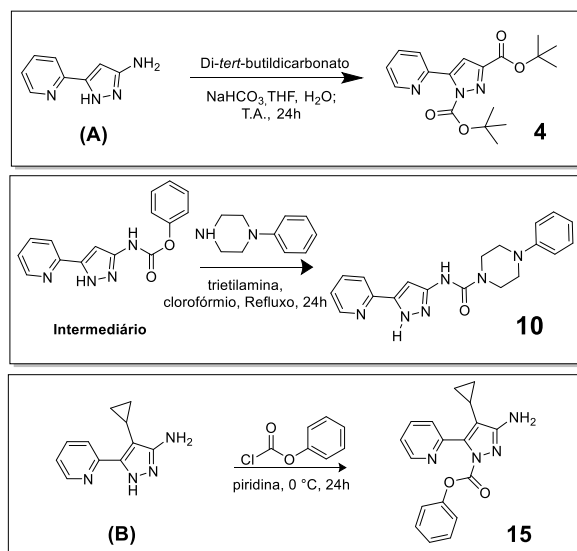
Objetivos

O principal objetivo do trabalho é a síntese e avaliação biológica de novos derivados de aminopirazol, com o intuito de identificar compostos com potencial atividade antiparasitária. Por meio de uma colaboração com a DNDi, no projeto Open Source Network (OSN), ^{1,2} o estudo tem como propósito estratégias sintéticas empregadas para obtenção dos compostos envolvendo as reações de ciclização, proteções nos nitrogênios do pirazol e formação de compostos derivados de ureia na cadeia carbônica, guiados para avaliação de estudos de atividade biológica contra *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania*.

Métodos e Procedimentos

As sínteses iniciais para as moléculas foram planejadas por meio de princípios de química medicinal e as rotas sintéticas otimizadas para obter variações no núcleo central de pirazol. Foram utilizados dois materiais de partidas (A) e (B), para obtenção

de 15 diferentes produtos. No esquema 1 apenas os compostos mais ativos estão representados.



Esquema 1: Rota sintética para obtenção dos produtos 4, 10 e 15.

Todos os compostos foram purificados em cromatografia em coluna de sílica,

posteriormente caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Resultados

Com as estratégias sintéticas empregadas, foram obtidos 15 compostos para a construção dos estudos de relação estrutura-atividade (REA) com base na atividade biológica (IC_{50}) contra *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania*, bem como em células de mamíferos para avaliação da citotoxicidade e seletividade.

Tabela 1: Resultados obtidos dos testes fenotípicos e toxicidade dos compostos sintetizados.

Comp.	MRC-5	T. cruzi	L. inf	T. brucei	T. rhod	PMM
1	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
2	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
3	32	> 64	38,1	> 64	> 64	> 64
4	> 64	59,17	2,83	> 64	> 64	> 64
5	32	28,38	> 64	> 64	> 64	> 64
6	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
7	> 64	> 64	29	> 64	> 64	> 64
8	20,43	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
9	> 64	> 64	11,3	> 64	> 64	> 64
10	> 64	> 64	3,17	> 64	> 64	> 64
11	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
12	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
13	> 64	> 64	50,8	> 64	40,87	> 64
14	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
15	> 64	> 64	0,59	> 64	> 64	> 64

Conclusões

Com a síntese de 15 novos compostos, os resultados obtidos nos estudos de REA orientarão a direção das próximas alterações moleculares. As substituições nos nitrogênios do pirazol foram as mais promissoras, como o produto **15**, no qual demonstrou o melhor IC_{50} de 0,59, contra *Leishmania infantum*. O produto **10**, com IC_{50} de 3,17 e o produto **4** com IC_{50} de 2,83, também foram promissores contra

Leishmania infantum. Nenhum desses compostos ativos apresentaram citotoxicidade. Uma modificação interessante é a presença de uma carbonila após os nitrogênios do pirazol, que contribui para o incremento da atividade biológica, quando comparado com outros derivados. O restante da série não apresentou atividade biológica significativa contra nenhum parasita testado.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradeço à FAPESP pelo apoio financeiro (Bolsa de Iniciação Científica, Processo nº 2024/09495-7).

Referências

1. Iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas (DNDi). Doenças. Disponível em: <https://dndial.org/doencas/>. Acesso em: 18 agosto. 2025.
2. MOWBRAY, Charles E. et al. Novel Amino-pyrazole Ureas with Potent In Vitro and In Vivo Antileishmanial Activity. *ACS Infectious Diseases*, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 335–344, 2019.