

09. **Tese:** "Síntese, Parâmetros Lipofílicos, Eletrônicos e Correlações de Estrutura x Atividade Antileishmania de Derivados 1H-Pirazolo [3,4-b] Piridinas".

Autor (a): Heloisa de Mello

Orientador (a): Profa. Áurea Echevarria Aznar Neves Lima

Data da Defesa: 13/04/2000

Resumo: Neste trabalho é descrita a síntese de treze derivados da série 4-(X-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas, onde X= 4'-Cl, 4'-CH₃, 4'-OCH₃, 4'-NO₂, 4'-OH, 4'-OAc, 4'-F, H, 3'-Cl, 3'-CH₃, 3'-OCH₃ e 3'-NO₂. Para a obtenção destas substâncias, a rota escolhida envolveu a preparação do intermediário chave 1,3-dimetil-4-cloropirazolopiridina que após tratamento com diferentes anilinas substituídas forneceu as 1,3-dimetilpirazolopiridinas. Na elucidação estrutural dos derivados pirazolopiridinas foram utilizadas principalmente técnicas de RMN de ¹H e ¹³C envolvendo experimentos uni e bidimensionais de correlação homonucleares (¹H x ¹H-COSY) e heteronucleares (¹H x ¹³C-nJCH=1,2 ou 3) A avaliação da atividade antileishmania (em valores de DL50 ou DL90) foi realizada para os derivados das séries: 4-(X-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas; 4-(4'-hidroxifenil)amino-5-carboxi-1-R₁,3-R₂-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, onde R₁ = R₂ = Fenil (FFOH) e R₂ = Metil e R₁ = Fenil (MFOH), 4-(4'-b]piridina, onde R₁ = R₂ = Fenil (FFOHdi) e R₂ = Metil e R₁ = Fenil (MFOHdi) e a Amodiaquina. Os resultados indicaram atividade antileishmania significativa para todos os derivados ensaiados, com exceção do 4'-NO₂substituído. O estudo da relação entre as conformações mais estáveis, obtidas por modelagem molecular, dos derivados FFOH, MFOH, FFOHdi, MFOHdi com a Amodiaquina, permitiu observar que as pirazolopiridinas que apresentaram maior sobreposição foram as que mostraram maiores valores de DL90. Os parâmetros hidrofóbicos logP, obtidos pelo tradicional método "shake flash", e os cromatográficos, R_{mw} e logk_w foram determinados para as 1,3-dimetilpirazolopiridinas. As análises de correlação linear entre os parâmetros cromatográficos e o logP indicaram valores significativos. As melhores correlações entre a atividade antileishmania das 1,3-dimetilpirazolopiridinas e seus parâmetros físico-químicos hidrofóbicos, eletrônicos teóricos (calculados e tabelados) e estéricos, foram verificadas. Neste estudo, foi possível observar que parâmetros estéricos e hidrofóbicos são os principais fatores que contribuem para atividade antileishmania, sendo as equações obtidas através da regressão múltipla importante na predição de novos derivados deste sistema.