

## **AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE HÍBRIDOS PIRAZOLINO-AMINOPYRIMIDINAS COMO PROTÓTIPOS COM POTENCIAL ANTIPARASITÁRIO PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE**

**Karla Seniuk Alferi, Efrain Salamanca Capusiri, Alberto Gimenez, Fátima de Campos Buzzi**  
Química- Química Orgânica

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) compreendem um grupo de enfermidades infecciosas que afetam principalmente populações em situação de vulnerabilidade socioeconômica em regiões tropicais e subtropicais. Apesar de sua elevada prevalência e impacto na saúde global, ainda recebem investimentos limitados em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, o que contribui para a escassez de terapias eficazes, seguras e acessíveis. Nesse cenário, compostos heterocíclicos surgem como alternativas promissoras, em virtude de sua versatilidade estrutural, potencial bioativo e ampla aplicabilidade farmacológica. Estudos prévios do grupo de pesquisa em Química Farmacêutica avaliaram uma série de aminopirimidinas frente a protozoários como *Leishmania* e *Giardia lamblia* que apresentaram atividade antiparasitária relevante e resultados biológicos promissores. Entre as moléculas avaliadas, as que continham os substituintes metil e dimetilamino foram as mais ativas. A partir desses resultados, e considerando os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da leishmaniose, como o isotionatodepentamida, planejaram-se novas moléculas mantendo os substituintes mais ativos, visando aprimorar sua eficácia antiparasitária e contribuir para o desenvolvimento de candidatos a fármacos mais eficazes e com menores efeitos colaterais. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade biológica de híbridos pirazolino-aminopirimidinas sintetizados quanto ao seu potencial antiparasitário. Inicialmente, foram sintetizadas duas chalconas substituídas por meio de condensação aldólica clássica: (2E)-3-(4-metilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (CHM), obtida a partir da reação entre acetofenona (0,025 mmol) e tolualdeído (0,062 mmol) em etanol sob agitação magnética, e (2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-fenilprop-2-en-1-ona (CHNM), obtida pela reação entre acetofenona (0,025 mmol) e dimetilaminobenzaldeído (0,062 mmol) em etanol sob agitação magnética. Após isso, as chalconas obtidas foram empregadas como precursores para a obtenção de derivados contendo o grupo carboximidamida. A chalcona CHM (2,2493 mmol) foi submetida à reação em refluxo com cloridrato de aminoguanidina (4,4986 mmol) em etanol, assim como, a chalcona CHNM (1,9894 mmol) reagiu sob as mesmas condições com cloridrato de aminoguanidina (3,9788 mmol). Os produtos obtidos foram isolados, purificados e caracterizados por RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, IV, espectrometria de massas e ponto de fusão, confirmando a formação dos compostos desejados. Posteriormente, os derivados sintetizados foram avaliados quanto à atividade antiparasitária, utilizando o método colorimétrico XTT para promastigotas de *Leishmania* spp. e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, e o método fluorométrico com Resazurina para trofozoítos de *Giardia lamblia*, além da avaliação de citotoxicidade em macrófagos RAW. Foram obtidas duas moléculas caracterizadas como híbridos pirazolino-aminopirimidinas, a 4-(4-metilfenil)-2-[3-(fenil)-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-6-(fenil)-pirimidina (PZN-P1) com rendimento de 39% e 4-[4-(dimetilamino)-fenil]-2-[3-(fenil)-5-[4-(dimetilamino)-fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-6-(fenil)-pirimidina (PZNM) com rendimento de 28,4%. Os resultados da avaliação biológica dos compostos demonstraram que a molécula PZN-P1 apresentou atividade moderada contra *Leishmania amazonensis* (CI<sub>50</sub> = 80,2 ± 8,1 µg/mL) e *Leishmania braziliensis* (CI<sub>50</sub> = 79,1 ± 1 µg/mL), enquanto PZNM não demonstrou efeito significativo (CI<sub>50</sub> > 100 µg/mL). Para *Trypanosoma cruzi* e *Giardia lamblia*, ambos os híbridos foram inativos (CI<sub>50</sub> > 100 e > 200 µg/mL, respectivamente), além de apresentarem baixa citotoxicidade em macrófagos RAW (CI<sub>50</sub> > 100 µg/mL). Em comparação com as aminopirimidinas previamente avaliadas (AMM e AMNM), os compostos híbridos foram menos potentes, sugerindo que a presença do núcleo pirazolina pode reduzir a eficácia antiparasitária. Os achados indicam que os híbridos sintetizados ainda demandam otimizações estruturais, mas reforçam o potencial dos derivados heterocíclicos como protótipos para o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários.

**Palavras-chave:** Compostos heterocíclicos; Antiparasitário; *Leishmania*