



## DESARROLLO DE NUEVOS ECTOPARASITICIDAS BASADOS EN PIRAZOLES FLUORADOS PARA APLICACIÓN TÓPICA VETERINARIA

Santiago Matías Ruatta

Doctorado en Ciencias Biológicas

Director: Dr. Marcelo César Murguía; co-director: Dr. Santos Fustero.

Lugar de realización: Laboratorio de Química Aplicada (FBCB-UNL) - Cátedra de Química Orgánica (Universidad de Valencia)

Fecha de la defensa: 22 de mayo de 2020

ruattasantiago@hotmail.com

### Resumen

La infestación por la garrapata del ganado *R. microplus* produce grandes pérdidas económicas a los productores de las zonas tropicales y subtropicales de América, África, Asia, y Oceanía. Ésta garrapata ha desarrollado resistencia a la mayoría de los agentes de control químicos que se han utilizado hasta hoy, por lo que se vuelve necesario encontrar nuevos compuestos capaces de erradicarla. El anillo pirazol es un heterociclo con numerosas aplicaciones en la industria farmacéutica y la química del control de plagas, destacándose el producto veterinario *fipronil*, que posee actividad garrapaticida. Con ése antecedente, sintetizamos una quimioteca de compuestos derivados de pirazol partiendo de la siguiente fórmula general:

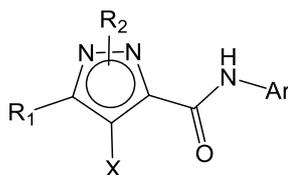


Figura 1. Fórmula general de las moléculas sintetizadas

Donde R<sub>1</sub> es un anillo aromático (fenilo, furilo, piridinilo) o un grupo alifático (metilo, etilo, acetilo); R<sub>2</sub> es un grupo *terc*-butilo, fenilo, o H; X es Cl, Br, o H; y Ar representa a grupos arilos con diversos sustituyentes:

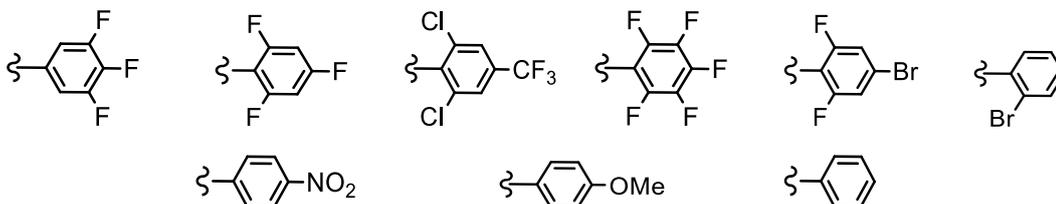


Figura 2. Sustituyentes arilo

A continuación evaluamos la actividad de los compuestos sintetizados frente a larvas de *R. microplus* por el método del paquete larval, hasta definir un patrón estructural común a las moléculas activas.

Asimismo, ensayamos algunos de los compuestos sintetizados frente a las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, encontrando algunos con actividad y especificidad hacia la butirilcolinesterasa. Éste dato es significativo para el desarrollo de potenciales nuevos fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Entre los pasos de síntesis que reportamos se destacan:

- Condensaciones de Knorr regioespecíficas, que no poseen antecedente en la bibliografía y con gran potencial para diseñar rutas de síntesis simples y eficientes.
- Una reacción de transesterificación en presencia de rutenio. Su aplicación en el diseño de rutas de síntesis permite controlar mucho mejor la regioisomería de los productos.
- La adaptación de una técnica de síntesis de amidas a partir de arilaminas poco nucleofílicas y la doble acilación de éstas arilaminas, que incrementó sustancialmente la cantidad de compuestos sintetizados, logrando incluir grupos fluorados para evaluar su actividad biológica.

A partir de los ensayos biológicos, obtuvimos los siguientes hallazgos:

- La obtención de una primera generación de compuestos con actividad frente a *R. microplus*, orientados hacia un sitio activo que aún no ha explotado el mercado y en el cual la garrapata parece no haber generado resistencia.
- La revaloración del hidrodestilado de hojas de tabaco como agente de control de garrapatas, cuyo uso sólo recientemente está atrayendo la atención de los investigadores.
- La obtención de derivados de pirazol capaces de inhibir específicamente a la enzima butirilcolinesterasa, con una CI50 en el orden del fármaco *tacrina*.

Además de generar una extensa quimioteca de sustancias inéditas, a lo largo del trabajo de síntesis hemos observado un comportamiento inesperado en algunas reacciones, lo que sirvió para enriquecer nuestra colección de compuestos. Estas reacciones resultan inspiradoras para el desarrollo de nuevos derivados de pirazol a futuro.

También hemos abierto un nuevo camino en el desarrollo de compuestos garrapaticidas, explotando rutas metabólicas en las que *R. microplus* no ha desarrollado resistencia. Ésto nos condujo a proponer compuestos naturales y sintéticos para el control de la garrapata.

Los ensayos frente a colinesterasas arrojaron resultados muy alentadores para seguir trabajando en compuestos antialzheimer basados en pirazoles en futuras investigaciones.

## Abstract

### **DEVELOPMENT OF NEW FLUORINATED PYRAZOLE BASED ECTOPARASITICIDES FOR TOPICAL VETERINARY APPLICATION**

The cattle tick infestation by *R. microplus* produces huge economic losses amongst livestock farmers of tropical and subtropical areas of America, Africa, Asia, and Oceania. This tick has developed resistance to a vast majority of chemical control agents used up to the date. Therefore, it becomes mandatory to find new compounds able to eradicate it.

The pyrazole ring is a heterocycle present in many pest control agents, including the veterinary product fipronil, which displays activity against ticks. Considering this background, we envisioned of the synthesis of a chemical library of pyrazole derivatives capable of affecting *R. microplus*.

We generated 1,3-dicarbonyl precursors to obtain pyrazoles with different substituents on positions 3, 4, and 5. Then, we transformed functional groups on those positions in order to obtain ester, carboxylic, amide, alcohol, and aldehyde derivatives. Afterwards, we selected a series of compounds amongst those synthesized to test their activity on *R. microplus* larvae, through the larval pack method, until defining a structural pattern that ensures activity. Thus, we discovered the first generation of a series of unreported pyrazoles with potential application in that field.

Also, we tested some of the synthesized compounds against AChE and BuChE enzymes, finding some with powerful activity and specificity to BuChE. This is an important result for the development of new drugs to treat Alzheimer's disease.