

Planejamento e Síntese da Atividade Tripanocida de novas *N*-arilidrazonas-1,3,4-tiadiazólicas derivadas do ácido cinâmico.

Raiane T. da Silva^{1,2*}(IC), Samir A. Carvalho¹(PQ), Edson F. da Silva^{1,2}(PQ)

*raianesilva@far.fiocruz.br

1 - FioCruz- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

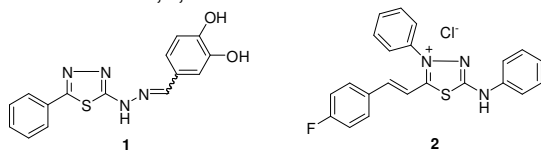
2 – Unigranrio – Universidade do Grande Rio; Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – 25 de Agosto – Duque de Caxias; CEP 25071-202 – Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

Palavras Chave: Arilidrazônicos, Atividade Tripanocida, núcleo 1,3,4-tiadiazólico.

Introdução

A doença de Chagas é uma doença parasitária resultante da infecção promovida pelo protozoário hemoflagelado *Trypanossoma cruzi* (*T.cruzi*). Esta parasitose endêmica representa um grave problema de saúde pública em países tropicais¹. A quimioterapia disponível possui sérias limitações, além de graves efeitos colaterais².

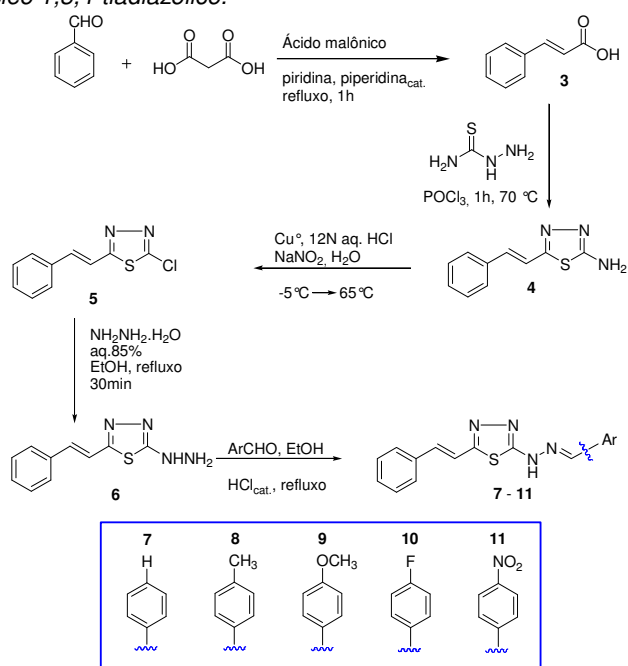
Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido diversos trabalhos relacionados à síntese e avaliação tripanocida de derivados *N*-arilidrazônicos 1,3,4-tiadiazólicos³.



Neste contexto, o objetivo deste trabalho é a síntese de novas *N*-arilidrazonas-tiadiazólicas, candidatas a protótipos tripanocidas, planejadas estruturalmente, explorando a hibridação molecular entre a 1,3,4-tiadiazola funcionalizada **1**³ e o derivado cloreto de 2-fenilamina-1,3,4-tiadiazolium **2**⁴, visando, com isso, potencializar o perfil de inibição de atividade tripanocida através da adição do grupamento vinila.

Resultados e Discussão

O intermediário **3** foi obtido com 95% de rendimento através da condensação do benzaldeído com o ácido malônico na presença de piridina, utilizando piperidina como catalisador⁵. O derivado amino **4** foi obtido com 76% de rendimento através de condensação e ciclização do ácido cinâmico com a tiossemicarbazida utilizando o oxicloreto de fósforo como agente desidratante. O derivado cloreto **5** foi formado com 74% de rendimento através da diazotização do grupamento amino. A hidrazina 1,3,4-tiadiazólica foi obtida com hidrato de hidrazina (85%) fornecendo o derivado **6** com 80% de rendimento. Por fim, a hidrazona 1,3,4-tiadiazólica **7** foi obtida pela catálise ácida da hidrazina **6** com benzaldeído com rendimento de 85%³. As hidrazonas **8** - **11** serão sintetizadas utilizando esta mesma metodologia.



A avaliação do perfil de atividade tripanocida será realizada sobre a forma tripomastigota e ensaios de atividade citotóxica serão realizados em células de mamífero.

Conclusões

A rota sintética proposta foi bem sucedida, apresentando rendimento global para o derivado **7** de 36%.

Agradecimentos

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ E BOLSA PEC (PROGRAMA DE ESTÁGIO CURRICULAR).

¹ Coura, J. R. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2007**, *102*, 113.

² Richle, R. *Le Progres Med.*, **1973**, *101*, 282.

³ Carvalho, S. A. et. al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5967.

⁴ Da Silva, E. F. et. al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 979.

⁵ Carvalho, S. A. et. al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 521.