

Avaliação antichagásica e citotóxica de novos derivados ftalil-tiazóis

Arsênio R. Oliveira^{1*} (PG), Elany B. Silva¹ (IC), Lucianna R. P. Siqueira¹ (IC), Míria O. Barbosa¹ (IC), José W. P. Espíndola¹ (IC), Laura R. Gonzalez¹ (PG), Thays G. J. Silva¹ (IC) Paulo A. T. M. Gomes¹ (PG), Aline C. Silva² (PG), Diogo R. M. Moreira¹ (PQ), Valéria R. A. Pereira² (PQ), Ana Cristina L. Leite¹ (PQ). *arsenio3000@hotmail.com.

¹ Laboratório de Planejamento em Química Medicinal (LpQM), Departamento de Ciências Farmacêuticas, UFPE.

² Laboratório de Imunogenética, Departamento de Imunologia, CPqAM/FIOCRUZ, Recife, PE.

Palavras Chave: Química Medicinal, Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, Ftalimida, Tiazol.

Introdução

A doença de Chagas é provocada por uma infecção parasitária sistêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*.¹ Ela é considerada um grave problema de saúde pública devido a vasta distribuição, os altos índices de prevalência e a gravidade da evolução.² Embora o nifurtimox ainda seja utilizado em alguns países, no Brasil apenas é permitido o uso do benznidazol (BZ) para o tratamento durante a fase aguda e crônica assintomática, contudo este fármaco não é eficaz durante a fase crônica sintomática.³ Com isso, o desenvolvimento de novos fármacos úteis para o tratamento da doença de Chagas é necessário. Com o objetivo de identificar moléculas com atividade tripanocida, foi realizada a síntese de uma série de inéditos derivados ftalil-tiazóis.

assim como a citotoxicidade deles sobre esplenócitos de camundongos BALB/c, tendo como droga de referência o benznidazol (BZ).

Tabela 1: Avaliação tripanocida e citotóxica dos derivados ftalil-tiazóis (**As 1-5**).

Composto	R	IC ₅₀ (µg/mL)	Citotox. (µg/mL)**
As-int	-	12,56	<1
As-1	CH ₂ Cl	66,24	5
As-2	Ph	22,53	1
As-3	4-CH ₃ Ph	23,58	5
As-4	4-OCH ₃ Ph	2,265	5
As-5	4-F Ph	8,991	1
BZ		12.7	25

** Maior concentração atóxica.

A ciclização do tiazol mostrou-se benéfica em toda série (**As 1-5**) na redução da citotoxicidade apresentada por **As-int**. Os compostos derivados 4-aril-1,3-tiazol foram mais potentes que o tiazol **As-1** que não apresenta substituinte aromático nesta posição. Dos compostos inéditos avaliados, **As-4** e **As-5** revelaram IC₅₀ inferior ao BZ.

Resultados e Discussão

Os compostos foram obtidos por rota sintética envolvendo duas etapas partindo da condensação entre o anidrido ftálico e a tiossemicarbazida, com posterior reação do composto obtido com diferentes α -halo-cetonas para a formação do anel tiazol diversamente substituídos (**Figura 1**). A purificação dos compostos foi realizada por recristalização em etanol. Os rendimentos variaram em torno de 50%. A elucidação estrutural foi estabelecida por meio da utilização de técnicas espectroscópicas de IV, RMN ¹H e ¹³C, LC-MS e análise elementar.

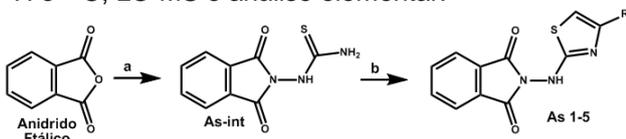


Figura 1: Rota de síntese. a) tiossemicarbazida, DMF, agitação magnética, refluxo, 2 hs; b) α -halo-cetonas, isopropanol, ultrassom, 2 hs.

A fim de avaliar o potencial antichagásico dos compostos sintetizados (série **As 1-5**), foi testado seu efeito antiproliferativo sobre a forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi* (cepa DM28c),

Conclusões

Para os compostos aqui avaliados, foi estabelecido a molécula **As-4** como o mais promissor candidato a um novo fármaco antichagásico, já que este revelou-se 5,6 vezes mais potente que o BZ sobre epimastigotas, *in vitro*.

Agradecimentos

A CAPES pela bolsa de mestrado e a FIOCRUZ pela realização da atividade biológica.

¹Umesh, S. P. Review: Chagas Disease. *American Journal of Pharmtech Research*; v. 1, n. 3, 2011.

²World Health Organization-WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

³Santos, F. L. A. *et al.* Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* v.33, n.1, p. 37-47, 2012..