

Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Derivados Tiofenólicos como Agentes Tripanocidas

*Elany B. Silva¹ (IC), Marcos V. O. Cardoso¹ (PQ), Lucianna R. P. Siqueira¹ (PG), Míria O. Barbosa¹ (PG), José W. P. Espíndola¹ (PG), Arsênio R. Oliveira¹ (PG), Dayane A. O. Silva¹ (IC), Thiago A. R. Santos² (PG), Valéria R. A. Pereira² (PQ) e Ana C. L. Leite¹ (PQ).

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

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

*e-mail: elany.bs@gmail.com.

Palavras Chave: Doença de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, Tiofenol, Tiossemicarbazonas.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, OMS, cerca de 7 a 8 milhões de pessoas sofrem do mal de Chagas no mundo inteiro. Até 30% das pessoas cronicamente infectadas desenvolvem alterações cardíacas e até 10% desenvolvem alterações digestivas, neurológicas ou mistos, para a qual o tratamento específico pode se tornar necessário.¹ Sendo uma necessidade urgente o desenvolvimento de uma nova terapia para a doença de Chagas, devido à alta toxicidade do fármaco em uso, o beznidazol, e resistência às drogas emergentes.² Trabalhos anteriores desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa têm mostrado que tiossemicarbazonas e derivados heterocíclicos como tiazol revelaram atividade potencial contra *T. cruzi*. Este trabalho motivou a síntese de novos candidatos a fármacos antichagásicos.^{3,4}

Resultados e Discussão

Compostos **LpQM 1a-d** foram preparados em três etapas a partir do tiofenol substituído (**Figura 1**). Estes compostos são inéditos e foram obtidos com rendimentos entre 30 a 50%.

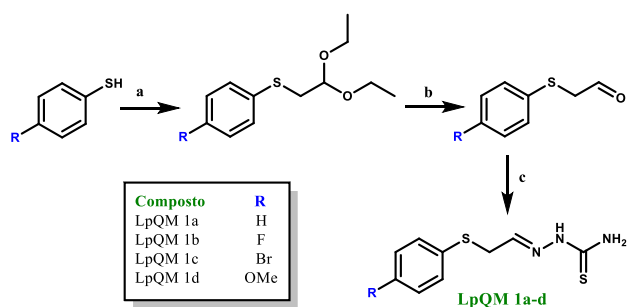


Figura 1. Rota sintética. Reagentes e condições: (a) bromoacetaldéido dietil acetal, K₂CO₃, THF, 2h em ultrassom; (b) 10mL H₂SO₄ 10%, 4h em ultrassom; (c) tiossemicarbazida, ácido acético, etanol, 2h em ultrassom.

Após confirmar as estruturas das moléculas sintetizadas, as inéditas tiossemicarbazonas foram avaliadas quanto a sua atividade tripanocidas e sua citotoxicidade.

Tabela 1. Valores de citotoxicidade e Cl₅₀ em epimastigota e tripomastigota do *T. cruzi*, dos compostos **LpQM 1a-d** foram avaliados e comparados com o fármaco de referência Benznidazol (Bzd).

Comp.	<i>T. cruzi</i> , Cl ₅₀ (μM), cepa Y		esplenócitos BALB/c (μg/mL)
	tripo	epi	
LpQM-1a	89	101.9	ND[d]
LpQM-1b	5.7	6.08	5
LpQM-1c	6.6	15.4	<1
LpQM-1d	39.7	32.1	<1
Bzd	6.3	6.6	25

Os compostos **LpQM-1a** e **1d** apresentaram atividade tripanocida frente a forma tripomastigota inferior ao Bzd (89 e 39.7 μM contra 6.3 μM), enquanto que os compostos **LpQM 1b** e **1c** apresentaram atividade tripanocida equivalente ao Bzd. Todos os compostos apresentaram citotoxicidade superior ao Bzd.

Conclusões

Os compostos **LpQM-1b** e **1c** apresentaram atividade tripanocida (5.7 e 6.6 μM, respectivamente) equivalentes ao Bdz. Esses resultados nos motivam a realizar testes contra outras formas evolutivas, bem como testes de inibição na cruzaina purificada.

Agradecimentos



¹World Health Organization-WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

²Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P.S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; Mckerrow, J. H.; Cohen, F. E. *Journal of Medicinal Chemistry*; Vol. 45; No. 13; 2002.

³Hernandes, M.Z. *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; 18; 7826–7835; 2010.

⁴Espíndola, J. W. P. Síntese de derivados hidrazônicos como possíveis candidatos a inseticidas larvais frente ao *Aedes aegypti* e a fármacos para o tratamento da Doença de Chagas. 173f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco. 2010.