

Planejamento Estrutural, Síntese e Avaliação das Propriedades Tripanocidas de Novas Aril-Tiossemicarbazonas

*José W. P. Espíndola¹ (IC), Elany B. Silva¹ (PG), Lucianna R. P. Siqueira¹ (PG), Arsênio R. Oliveira¹ (PG), Gevanio B. O. Filho¹ (PG), Dayane A. O. Silva¹ (IC), Luana S. L. Cunha¹ (IC), Diogo R. M. Moreira¹ (PQ), 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: wan_pontes@hotmail.com.

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

Introdução

De acordo com a Organização Pan Americana de Saúde (OPS/WHO), cerca de 20% (109 milhões) dos indivíduos da América Latina sofrem risco de infecção com *T. cruzi* e aproximadamente sete milhões de pessoas foram infectadas em 2005, em cerca de dezoito países endêmicos^{1, 2}. O Benznidazol, único fármaco disponível no Brasil para a quimioterapia antichagásica, é pouco eficaz para o estágio crônico da doença e está associado com severos efeitos colaterais. O que torna imprescindível a busca por novas drogas anti-*T. cruzi*³. As Tiossemicarbazonas exibem versatilidade química e ampla gama de atividades biológicas, com destaque para sua atividade anti-*T. cruzi*⁴. Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou que a presença de grupamentos espaçadores [como (-O-CH₂-) e (-S-CH₂-)] em aril-tiossemicarbazonas tem conduzido, de um modo geral, à potencialização da atividade anti-*T. cruzi*⁵. Dessa forma, vislumbrou-se a concepção de novas tiossemicarbazonas contendo esses grupamentos, acrescidos de um anel fenila inserido no carbono da ligação imínica, contendo diferentes substituintes.

Resultados e Discussão

Compostos **JW-1-5** foram preparados em duas etapas a partir do 4-bromofenol e 2-bromoacetofenonas substituídas (**Figura 1**). Estes compostos são inéditos e foram isolados na forma de um sólido cristalino com rendimentos entre 37,3 a 78,6%.

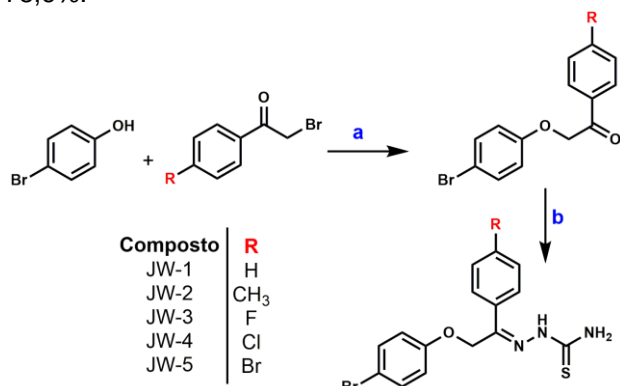


Figura 1. Rota sintética: Reagentes e Condições: (a) 1,5 Eq. K₂CO₃, KI, acetona, 4h em temp. ambiente, (b) 1,2 Eq. tiossemicarbazida, HCl, etanol, 2h em ultrassom.

As inéditas tiossemicarbazonas foram avaliadas quanto a sua atividade tripanocidas e sua citotoxicidade (**Tabela 1**).

Tabela 1. Valores de citotoxicidade e Cl₅₀ em epimastigota do *T. cruzi*, dos compostos **JW-1-5** comparados com os fármacos de referência Nifurtimox (NFX) e Benznidazol (BDZ).

Composto	R	Epimastigotas do <i>T. cruzi</i> Cl ₅₀ (μM) ^[a]	Citotoxicidade (μM) ^[b]
JW-1	H	66,4	68,6
JW-2	4-Me	3,7	13,2
JW-3	4-F	3,8	2,6
JW-4	4-Cl	3,6	12,5
JW-5	4-Br	11,9	22,6
BZD	--	48,8	96,1
NFX	--	5,7	3,5

Observa-se que as substituições no anel fenílico foram benéficas para a atividade frente a esta forma evolutiva do *T. cruzi*. O composto **JW-1** (Cl₅₀ = 66,4 μM), que é o derivado não substituído, mostrou-se bem menos ativo em relação aos demais. No entanto, esta foi a aril-tiossemicarbazona que apresentou a menor citotoxicidade frente a células de mamíferos, sendo atóxica em concentrações de até 68,6 μM. Comparando a atividade das demais aril-tiossemicarbazonas, substituídas, (**JW-2-5**) com o BZD, observa-se que todas inibiram a capacidade proliferativa das formas epimastigotas de forma mais efetiva em relação a esta droga de referência. Por outro lado, todas as tiossemicarbazonas substituídas (**JW- 2-5**) exibiram citotoxicidade frente aos esplenócitos de camundongo superior ao BZD (não tóxico em concentrações de até 96,1 μM). Já em relação ao NFX, os compostos **JW-2**, **JW-4** e **JW-5** mostraram-se menos citotóxicos, não apresentando toxicidade em doses de até 13,2; 12,5 e 22,6 μM, respectivamente.

Conclusões

Esses resultados nos motivaram a realizar testes contra outras formas evolutivas, bem como testes de inibição na cruzaina purificada.

Agradecimentos

Ao CNPq e à FACEPE, pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

¹DIAS, J. C. *Cad Saude Publica*. v.25, Suppl 1:S179-86, 2009.

²RASSI, A. J. R. *et al. Heart*. v. 95, n.7, p. 524-534, 2009.

³DOS SANTOS, F. L. A *et al. Rev Ciênc Farm Básica Apl*. v.33, n.1, p. 37-47, 2012.

⁴BERALDO, H. *Química Nova*, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.

⁵ESPÍNDOLA, 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, Recife, 2010.