

## Desenvolvimento de derivados N-acilidrazônicos-quinoxalínicos como potências anti-Chagas

Lídia M Lima<sup>1\*</sup>(PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>1</sup>(PQ), Gabriela Aguirre<sup>2</sup>(PG), Mercedes González<sup>2</sup>(PQ), Hugo Cerecetto<sup>2</sup>(PQ), Ignacio Aldana<sup>3</sup> (PQ), Antonio Monge<sup>3</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Caixa Postal 68024, RJ 21944-970, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgânica, Facultad de Química-Facultad de Ciencias, Universidad de la República, 11400 Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup>Unidad en Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada (CIFA), University of Navarra, c/Irunlarrea s/n, 31080 Pamplona, Spain

Palavras Chave: Chagas, quinoxalina, Modelagem Molecular, N-acilidrazonas.

### Introdução

A doença de Chagas foi descrita por Carlos Chagas em 1908. Ela é transmitida por um percevejo popularmente conhecido como barbeiro e é causada por um protozoário chamado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde 17 milhões de pessoas estão infectadas pelo *T. cruzi* e outras 100 milhões sobre risco de infecção. O presente trabalho descreve o planejamento, síntese e a avaliação da atividade anti-tripanosoma *in vitro* de derivados N-acilidrazônicos quinoxalínicos (LASSBio-1008 a 1025). O estudo teórico do mecanismo molecular de ação anti-*T. cruzi* foi realizado usando o Programa *Spartan Pro 1.0.5* e os resultados preliminares estão descritos neste resumo.

### Resultados e Discussão

Os novos derivados N-acilidrazônicos (NAH)-quinoxalínicos (LASSBio-1008 a 1025) foram sintetizados, explorando o benzofuroxano (BFX) como produto de partida. Condensação do BFX com benzoilacetato de etila, empregando a reação de Beirut, posterior redução e hidrazinólise com hidrazina hidrato, e condensação ácido catalisada com aldeídos funcionalizados, resultou na obtenção de LASSBio-1008 a LASSBio-1025 em bons rendimentos. Após purificação e caracterização estrutural (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, IV, análise elementar) estes compostos foram ensaiados quanto à capacidade de inibir o crescimento das formas epimastigotas de *T. cruzi*, usando o Nifurtimox® como substância de referência (Tabela 1). Os resultados encontrados revelam que LASSBio-1016, LASSBio-1017 e LASSBio-1022 foram os mais ativos da série estudada, apresentando percentagem de inibição superior a 80%. Estudos de modelagem molecular, realizados através do Programa *Spartan Pro 1.0.5*, utilizando métodos semi-empíricos e quânticos, permitiram determinar a população

conformacional e a estabilidade relativa dos diastereoisômeros *E/Z*. Ademais, a determinação do coeficiente de LUMO, potencial eletrostático e do estado de transição da possível prototropia de LASSBio-1016, 1017 e 1022, sugerem que o mecanismo envolvido na ação tripanossomicida destes derivados seja dependente da formação de espécies do tipo iminoquinona.

**Tabela 1.** Atividade tripanossomicida *in vitro*. Percentagem de inibição das formas epimastigotas de *T. cruzi* (Cepas Tulahuen).

Compostos (concentração= 25 µM)	% inibição <i>T. cruzi</i> Epimastigotas
Nifurtimox®	100
LASSBio-1008	3
LASSBio-1009	22
LASSBio-1010	40
LASSBio-1011	53
LASSBio-1012	47
LASSBio-1013	35
LASSBio-1014	29
LASSBio-1015	19
LASSBio-1016	96
LASSBio-1017	97
LASSBio-1018	37
LASSBio-1019	0
LASSBio-1020	0
LASSBio-1021	0
LASSBio-1022	81
LASSBio-1023	0
LASSBio-1024	4
LASSBio-1025	0

### Conclusões

Três novos derivados NAH-quinoxalínicos foram identificados como candidatos a agentes anti-Chagas, cujo mecanismo molecular de ação parece depender da formação de espécies iminoquinonas.

### Agradecimentos

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

CAPES, IM-INOVAR (CNPq), André Figueira de Paula  
(PG, IQ-UFRJ).