

Síntese e avaliação de atividade tóxica sobre *Trypanosoma cruzi* de novos heterocíclicos da classe dos 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis

Breno Almeida-Soares (IC),¹ Vitor Hugo S. de Oliveira (IC),¹ Roberto de Souza Martins (IC),¹ Leonardo Freire-de-Lima (PG),² Victor Barbosa Saraiva (PG),² Lucia Mendonça-Previato (PQ),² José Osvaldo Previato (PQ)² & Marco Edilson Freire de Lima (PQ)¹

¹Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – Instituto de Ciências Exatas – Departamento de Química – Km 47 da Antiga Rio-São Paulo.23.851-970, Seropédica, RJ. Email: marco@ufrj.br; breno@ufrj.br

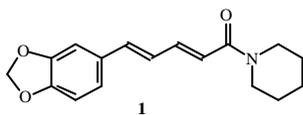
²Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – Lab. de Glicobiologia.

Palavras Chave: piperina, doença de Chagas, oxadiazóis

Introdução

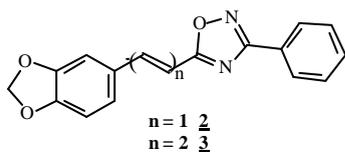
A doença de Chagas é uma grave parasitose, causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*.¹ Segundo dados da Organização Mundial de Saúde 16-18 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo *T. cruzi* e 100 milhões estão em risco de infecção.¹ Um dos problemas em relação a esta doença está na limitação das drogas aplicáveis ao seu tratamento, uma vez que somente o derivado nitroimidazólico benzonidazol (Rochagan®) encontra-se disponível atualmente.¹

Recentemente nós descrevemos a atividade tóxica da amida natural piperina **1**, isolada de *Piper nigrum*, e de uma série de derivados sobre formas epimastigotas e amastigotas do *T. cruzi*. Os resultados obtidos demonstraram que alguns fatores estruturais são importantes para a atividade tóxica exibida, dentre os quais destacam-se a presença da função nitrogenada, além da cadeia lateral insaturada com cinco átomos de carbono.²

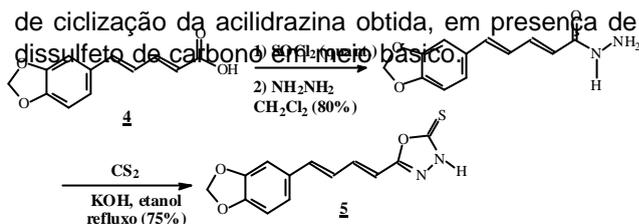


Resultados e Discussão

Baseados em trabalhos da literatura que evidenciam a relação bioisostérica entre o núcleo oxadiazol com amidas e ésteres, descrevemos recentemente a síntese de dois derivados pertencentes à classe dos 1,2,4-oxadiazóis (**2** e **3**).³ Neste trabalho descrevemos a síntese de um novo derivado heterocíclico 1,3,4-oxadiazólico (**5**), preparado a partir do ácido **4**, que é facilmente obtido através da hidrólise alcalina da piperina **1**.



A abordagem utilizada para a síntese de **5** (Esquema 1) teve como etapa chave a reação da hidrazina como o respectivo cloreto de ácido, seguida



Esquema 1 Rota sintética para a preparação do derivado 1,3,4-oxadiazol **5**.

Os derivados oxadiazólicos **2**, **3** e **5** foram devidamente purificados e caracterizados pelos métodos convencionais de análise (RMN ¹H e ¹³C; IV; EM) sendo então testados contra epimastigotas de *T. cruzi*. Os dados de toxicidade obtidos encontram-se mostrados abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de IC₅₀ dos heterocíclicos obtidos, contra epimastigotas de *T. cruzi*.

Derivados	IC ₅₀ (µM)
Benzonidazol*	2,20
1 (piperina)	7,36
2	8,08
3	15,78
5	5,76

* Padrão positivo

Conclusões

A metodologia aplicada na síntese dos derivados se mostrou satisfatória, com rendimento global em torno de 40%. Os resultados obtidos na avaliação da atividade tóxica destes derivados confirmam a relação bioisostérica entre a função amida e o núcleo heterocíclico, com o derivado 1,3,4-oxadiazólico apresentando melhor perfil de atividade. Planejamos ainda avaliar essas moléculas contra amastigotas do protozoário, bem como realizarmos ensaios *in vivo*.

Agradecimentos

CNPq, CAPES-PROCAD, FAPERJ, PIBIC/UFRRJ.

¹ WHO-World Health Organization, 1997. Chagas disease. Thirteenth Program Report, UNDP/TDR, Geneve.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² Ribeiro, T.S.; Freire-de-Lima, L.; Previato, J.O.; Mendonça-Previato, L.; Heise, N.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3555-3558.

³ Soares, B.A.; Silva-de-Oliveira, V. H. ; Barreto-Júnior, C. B.; Lima, M. E. F. *28^a-RASBQ 2005*, MD-052.