

Síntese e Avaliação “in vitro” da Atividade Contra *T. brucei* e Citotoxicidade de Novos Derivados Sulfeto/Sulfona do Megazol.

Roselêne Ribeiro Riente(PG)¹, Samir D´Aquino de Carvalho(PQ)¹, Edson Ferreira da Silva(PQ)¹.

e-mail: edson@far.fiocruz.br.

1- Fiocruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia de Fármacos-Far Manguinhos, 21041250 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

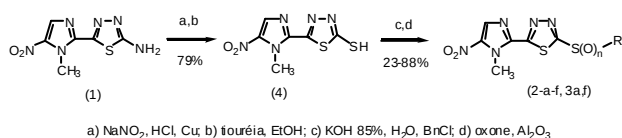
Palavras Chave: Megazol, Melarsoprol, Tripanossomíase Africana

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, a Doença do Sono ou *Tripanossomíase africana humana* (TAH) é um dos maiores problemas de saúde no sub-Saara Africano. Esta doença é causada pelo parasito *Trypanosoma brucei*, o qual existe sob duas sub-espécies: *T. b. gambiense* na África Ocidental e *T. b. rhodosiense* na África Oriental. Um dos medicamentos utilizado na quimioterapia dessa doença é o melarsoprol (dr = droga referência), porém em cada dez pacientes tratados com este medicamento, quatro morrem por causa da sua alta toxicidade. Dando prosseguimento aos nossos estudos que visam a síntese de novos derivados do megazol (**1**)² menos tóxicos; o objetivo deste trabalho é a síntese e avaliação da atividade contra *Trypanosoma brucei rhodosiense* de oito novos derivados benzil substituídos-(sulfeto/sulfona) do megazol (**2a-f**; **3a,b**).

Resultados e Discussão

O intermediário-chave (**4**) foi preparado a partir do megazol, explorando as reações de diazotização e Sandmeyer, seguido de tratamento com uréia em refluxo com etanol. Alquilação de (**4**), com os derivados benzílicos correspondentes, gerou os sulfetos que, em seguida, foram oxidados para sulfonas, esquema 1. Todos os compostos foram sintetizados e caracterizados (IV, CG/MS, RMN ¹H e ¹³C) em nossos laboratórios.



Esq. 1. Síntese dos derivados sulfeto/sulfona do megazol (**2 e 3**).

A avaliação da atividade “in vitro” contra *Trypanosoma brucei rhodosiense* (forma tripomastigotas)³ foi realizada no laboratório do Institute Swiss Tropical, utilizando uma concentração igual a 0,81µg/mL, tendo como droga controle o melarsoprol. Já para o teste de citotoxicidade⁴ foi utilizado a podophyllotoxina (**5**) como controle positivo.

Tabela 1 Avaliação da atividade contra *T. brucei* e citotoxicidade de novos derivados sulfeto/sulfona do megazol

Comp	n	R	Pf (°C)	<i>T.b. rhodosiense</i>			
				Conc. (µg/mL)	% de inib.	IC ₅₀ (µg/mL)	Citotoxic. cel. L6 IC ₅₀ (µg/mL)
2a	0	Bn	152,8	0,81	99,1	0,026	38,64
2b	0	4-OMe-Bn	155,5	0,81	98,9	0,027	38,24
2c	0	4-Cl-Bn	134,4	0,81	99,3	0,03	>90
2d	0	4-F-Bn	116,2	0,81	99,1	0,025	49
2e	0	3,4-(OMe) ₂ -Bn	145,8	0,81	98,7	0,021	65,95
2f	0	3,4,5-(OMe) ₃ -Bn	188,5	0,81	85,3	0,024	19,44
3a	2	Bn	162,2	0,81	99,2	0,03	1,36
3f	2	3,4,5-(OMe) ₃ -Bn	236	0,81	99,2	0,149	7,804
dr						0,003	
5							0,006

Todos os novos derivados apresentaram elevados percentuais de inibição, com IC₅₀ pouco menores que o melarsoprol. No entanto, as citotoxicidades dos derivados sulfetos (**2a-f**) foram baixíssimas quando comparadas ao controle positivo [podophyllotoxina (**5**)]. Já os derivados (**3a,f**) apresentaram citotoxicidades significativas.

Conclusões

Concluimos que os novos derivados foram obtidos em bons rendimentos, utilizando metodologia sintética clássica. De acordo com os resultados da atividade “in vitro”, os derivados (**2a-f**) foram sugeridos pelo DNDi para os estudos “in vivo”.

Agradecimentos

Agradecemos DNDi pelo suporte dado aos testes farmacológicos “in vitro”.

¹ WHO 2001. posting date. African trypanosomiasis or sleeping sickness. WHO [online].

- ² Carvalho, S.A.; Da Silva, E.F.; Santa-Rita, R.M.; De Castro, S.L. Fraga, C.A.M. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5967.
- ³ Dardonville, C.; Barret, M.O.; Brun, R.; Kaiser, M. Tanious, F. Wilson, W.D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3748.
- ⁴ Raz, B.M.; Iten, M.; Grether-Buhler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R. *Acta Trop.* **1997**, *68*, 139.