

Síntese e avaliação da atividade anti-*T. cruzi* in vitro de novos 2-aminotiofenos.

Jaismary G. B. de Oliveira¹ (IC), Fabiana O. S. Gomes² (PG), Maria do Carmo A. de Lima² (PQ), Ivan da R. Pitta² (PQ), Suely L. Galdino² (PQ), Rodrigo S. A. de Araújo¹ (IC), Rayssa M. D. da Cruz¹ (IC), Frederico F. Ribeiro¹ (IC), Valéria R. A. Pereira³ (PQ), Artur F. S. Barbosa² (PG) Francisco Jaime B. Mendonça Junior^{1,2*} (PQ). franciscojaime@pq.cnpq.br

1-Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, UEPB, Rua Neusa de Sousa Sales s/n, 58.058-420, Mangabeira - João Pessoa/PB 2-Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos, Departamento de Antibióticos, UFPE 3-Laboratório de Imunoparasitologia – LIMP, Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CpqAM/FIOCRUZ, Recife-PE.

Palavras Chave: 2-aminotiofeno, Doença de Chagas, *T. cruzi*, tripomastigotas.

Introdução

A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, cuja transmissão ocorre através das fezes de triatomíneos conhecidos como barbeiro. Afeta cerca de 16-18 milhões de pessoas em todo o mundo¹ e estima-se que na América latina existam de 8 a 9 milhões de pessoas infectadas além de 25 milhões sob o risco de infecção². A quimioterapia disponível para a doença de Chagas é escassa (duas drogas disponíveis: nifurtimox e benznidazol), pouco eficaz, além de apresentar sérios efeitos colaterais. Diante da necessidade de novos agentes efetivos para “doenças tropicais” objetivamos sintetizar e avaliar o potencial antichagásico de novos derivados de 2-aminotiofenos.

Resultados e Discussão

Cinco novos derivados 2-aminotiofeno (denominados: FM08, FM10, FM12, FM13 e 5TIO1) (Figura 1) foram sintetizados em duas etapas por modificação da reação de Gewald³ seguido por substituições no grupo amino por diferentes substituintes. Os compostos finais foram devidamente caracterizados (aparência, solubilidade, Rf. e P.F.) e tiveram suas estruturas comprovadas por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e infravermelho.

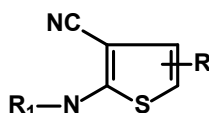


Figura 1. Estrutura geral dos novos 2-amino tiofenos.

A avaliação da atividade anti-*T. cruzi* para os cinco compostos sintetizados foi realizada em duplicata, utilizando diferentes concentrações dos fármacos (100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56; 0,78; e 0,19 µg/mL) e os resultados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação da atividade antichagásica dos novos derivados 2-aminotiofenos frente à forma tripomastigotas do parasita.

Compd.	Doses (µg/mL)						IC ₅₀
	100	25	6,25	1,56	0,78	0,19	
FM08	93	86	89	89	65	47	0,87
FM12	93	58	50	54	X	12	6,7
FM10	100	65	86	36	40	29	2,63
FM13	100	100	51	X	51	47	7,58
5TIO1	100	100	100	100	92	92	1,22

* IC₅₀ – menor concentração do fármaco capaz de inibir 50% do crescimento parasitário. Valor determinado por regressão linear utilizando o software Prisma 4 Graphpad. X – representa dose não testada.

Conclusões

Os novos compostos foram sintetizados em excelentes rendimentos (85-98%) e tiveram suas estruturas confirmadas através de diferentes técnicas espectroscópicas. Esses compostos foram identificados como sendo uma nova classe de agentes antichagásicos. Os compostos FM08 e 5TIO1 foram identificados como os compostos com melhores atividades anti-*T. cruzi* (formas tripomastigotas) apresentando valores de IC₅₀ de 0,87 e 1,22 respectivamente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao PIBIC/CNPq/UEPB, ao Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa da UEPB e ao CNPq pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

¹ Sigman, L.; Sanchez, V. M.; Turjanski, A.G. *J. Mol. Graphics Modell*, **2006**, 25, 345.

² WHO **2002**, Tech. Rep., Control of Chagas' disease 2002. 905:i.

³ Gewald, K. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3571.