

Síntese do 2-[(4-Benziloxi-benzilideno)-amino]-5-metil-tiofeno-3-carbonitrila. Um novo agente antifúngico e anti-tripanosômico.

Joaquim J. L. Simão¹ (IC), Rayssa M. D. da Cruz¹ (IC), Rodrigo S. A. de Araújo¹ (IC), Jaismary G. B. de Oliveira¹ (IC), Frederico F. Ribeiro¹ (IC), Francisco Jaime B. Mendonça Junior^{1*} (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.

Palavras Chave: 2-amino-tiofeno, atividade antifúngica, *Candida sp.*, *T. cruzi*, tripomastigota, citotoxicidade.

Introdução

A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, cuja transmissão ocorre através do barbeiro. Afeta cerca de 18 milhões de pessoas no mundo dos quais metade na América latina¹. A incidência de infecções fúngicas causadas por patógenos oportunistas, caracterizada por altas taxas de mortalidade, têm aumentado nos últimos anos. Dentre essas infecções a candidíase é uma das mais comuns, principalmente em pacientes imunodeprimidos². O tratamento disponível para essas doenças é escasso (para doença de chagas existem apenas: nifurtimox e benzonidazol), pouco eficazes, além de apresentar sérios efeitos colaterais. Diante da necessidade de novos agentes efetivos para “doenças tropicais” e fúngicas objetivamos sintetizar e avaliar o potencial antichagásico e antifúngico do 2-[(4-Benziloxi-benzilideno)-amino]-5-metil-tiofeno-3-carbonitrila (**1**).

Resultados e Discussão

A molécula de interesse (**1**) foi obtida a partir da condensação do 5-metil-2-amino-tiofeno-3-carbonitrila³, com o 4-benziloxi-benzaldeído em meio etanólico ácido (Figura 1).

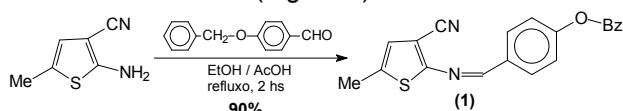


Figura 1. Reação de obtenção de **1**.

Após devida purificação o produto se apresentou sob forma de cristais amarelo, P.F. = 143-145°C e R_f = 0,67 (7:3 Hex/AcOEt). Sua estrutura foi comprovada através dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. A avaliação da citotoxicidade foi feita através da técnica de incorporação de ³H-timidina⁴ em meios de cultura contendo células esplênicas de camundongos BALB/c e concentrações da substância variando de 200 a 0,1 µg/ml. A Concentração Mínima Inibitória (CMI) frente a um isolado clínico de *Candida albicans* foi aferido através da técnica de microdiluição do caldo⁵ com concentrações de **1** variando entre 128 a 0,25µg/ml (Tabela 1). A atividade anti-*T.cruzi* foi realizada frente à forma tripomastigota do parasita em concentrações de 100 a 0,19 µg/mL (Tabela 2).

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Citotoxicidade e CMI de **1**.

Compostos	CMI (µg/ml)		Citotox. ^b
	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i> ^a	
1	8	8	1µg/ml
Fluconazol	8	32	-
Nifurtimox	-	-	1µg/ml

^a *C. krusei* ATCC 6528 foi utilizada como cepa de referência.

^b Os valores correspondem a maior concentração testada em que as células não apresentaram citotoxicidade.

Tabela 2. Atividade antichagásica de **1**.

	Doses (µg/mL)						IC ₅₀
	100	25	6,25	1,56	0,78	0,19	
1	100	92	86	56	40	29	1,02

* IC₅₀ – menor concentração do fármaco capaz de inibir 50% do crescimento parasitário. Valor determinado por regressão linear utilizando o software Prism 4 Graphpad.

Conclusões

O novo composto foi obtido em bom rendimento (90%), sendo devidamente caracterizado e comprovado espectroscopicamente. O ensaio de citotoxicidade demonstrou que ele apresenta toxicidade comparável a droga referência nifurtimox (1µg/ml). A atividade anti-*T. cruzi* (tripomastigota) apresentou valor de IC₅₀ de 1,02 demonstrando um grande potencial antichagásico. Foi verificado também significativa atividade antifúngica *in vitro* com valores de CMI inferiores à droga padrão fluconazol frente às duas linhagens celulares.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

¹ WHO 2002, Tech. Rep., Control of Chagas' disease 2002. 905:i.

² Brown, J. M. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2004**, 17, 34.

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

⁴ Rogero, S. O.; Higa, O. Z.; Saiki, M.; Correa, O. V.; Costa, I. *Toxicology in Vitro*, **2000**, 14 (6), 497.

⁵ Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), Reference method for broth dilution testing of yeast: Approved standard-second edition M27-A2, Wayne, PA, **2002**.