

Estudos para identificação de novos protótipos semicarbazônicos com atividade tripanomicida

Marina Amaral Alves¹ (IC), Mercedes González² (PQ), Hugo Cerecetto² (PQ), María Elena Ferreira³ (PQ), Miriam Soledad⁴ (PQ), Gladys Antonieta Rojas de Arias⁴ (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ) & Lúcia M. Lima¹ (PQ)

¹ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil.

² Departamento de Química Orgânica, Facultad de Química-Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Iguaú 4225, 11400 Montevideo, Uruguay

³ Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud – Universidad Nacional de Asunción (UNA), Paraguay

⁴ Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC), Asunción, Paraguay

Palavras Chave: Doença de Chagas, tripanomicida, LASSBio-1064, semicarbazonas.

Introdução

As doenças negligenciadas são enfermidades que acometem cerca de 1 bilhão de habitantes do planeta, 90% deles residentes em países subdesenvolvidos.¹

A despeito da alta mortalidade e do imenso sofrimento promovido por essas enfermidades, seu tratamento é baseado em terapias inadequadas, limitadas ao emprego de fármacos de baixa eficácia e estreita janela terapêutica.

A Doença de Chagas, descoberta por Carlos Chagas em 1909 é uma doença infecciosa endêmica causada por protozoário flagelado, o *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que no Brasil haja de 3 a 5 milhões de pessoas infectadas, com cerca de 50 mil mortes a cada ano. O tratamento é baseado no uso de apenas dois fármacos: o nifurtimox e benznidazola, ambos com vários efeitos adversos e ineficazes no tratamento da fase crônica da infecção chagásica.²

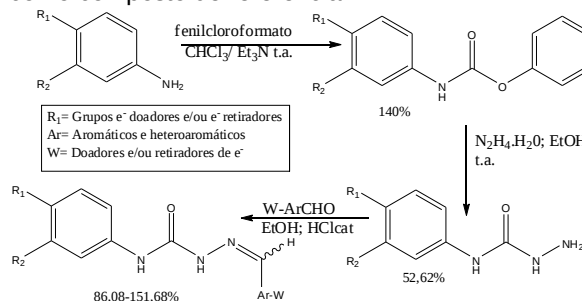
Neste contexto, são descritos neste resumo o planejamento, síntese e atividade tripanomicida de novas séries de derivados semicarbazônicos sintéticos, desenhados a partir de modificações no protótipo LASSBio-1064.

Resultados e Discussão

O desenho dos novos derivados semicarbazônicos foi realizado explorando-se a aplicação da estratégia de aza-homologação sobre o protótipo LASSBio-1064, identificado como potente agente tripanomicida.

A síntese dos novos derivados propostos baseou-se na utilização de anilinas funcionalizadas, como matéria-prima, explorando etapa de condensação com cloroformato de etila e posterior etapa de adição nucleofílica a carbonila, seguida de condensação do intermediário semicarbazida com aldeídos funcionalizados (Esquema 1). Após etapa de purificação e caracterização estrutural, os novos análogos de LASSBio-1064 foram ensaiados quanto

a capacidade de inibir o crescimento das formas epimastigotas de cepas Tulahuen 2 de *T. cruzi*, na concentração de 25 μ M, utilizando o nifurtimox como composto de referência.



Esquema 1

Dos 15 compostos testados, até o momento, foi possível identificar seis derivados com atividade tripanomicida superior a 50% na concentração de *screening* utilizada. A determinação da curva concentração resposta evidenciou IC₅₀ de 8,5 μ M para LASSBio-1203 e 11,5 μ M para LASSBio-1302 e IC₅₀ = 7,7 μ M para o fármaco nifurtimox.

Conclusões

Neste trabalho foi possível identificar 2 novos protótipos tripanomicidas, com potencia inibitória da mesma ordem de grandeza que o fármaco nifurtimox. Estes derivados estão sendo estudados quanto sua capacidade de inibir o crescimento das formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi*.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao IM-INOFAR (#420015/05-1) e FAPERJ.

¹Caffrey, C.R.; Scory, S.; Steverding, D. (2000) *Curr. Drug Targets*, 1, 155-162.

²Cazzulo, J.J.; Stoka, V.; Turk, V. (2001) *Curr. Pharm. Des.*, 7, 1143-1156.