

Atividade antiprotozoária de derivados azólicos.

Adriana de Oliveira Gomes¹ (PQ), César Dantas de Oliveira¹ (PQ) Viviane Marques (IC)¹, Jéssica Venância Faria (IC)¹, Carlos Rangel Rodrigues (PQ)², Alice Maria Rolim Bernardino¹ (PQ), Marilene Canto-Cavalheiro³ (PQ) alicerolim@globocom

¹Universidade Federal Fluminense – Outeiro São João Batista, s/n – IQ – Programa de Pós Graduação em Química Campus Valonguinho

²Laboratório de Modelagem Molecular e QSAR – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

³Departamento de Imunologia – IOC - Fundação Oswaldo Cruz

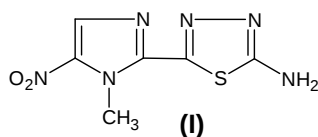
Palavras Chave: Leishmaniose, derivados azólicos

Introdução

As leishmanioses afetam cerca de 12 milhões de pessoas no mundo, particularmente em regiões tropicais e subtropicais e cerca de 350 milhões de indivíduos vivem em áreas de risco, constituindo um sério problema de saúde pública.¹

1,3,4-Oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis são uma classe de heterociclos que possuem interesse significativo em química medicinal, além de uma interessante atividade biológica.²

O Megazol (**1**) é uma droga conhecida por sua atividade antiprotozoária, principalmente contra *Trypanosoma cruzi*. Devido a sua ação, muitas substâncias³ tem sido planejadas como seus análogos.

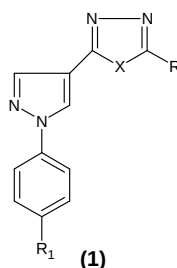


Resultados e Discussão

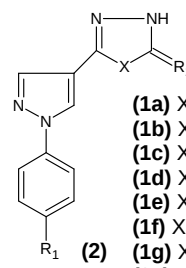
Derivados azólicos contendo núcleo 1,3,4-oxadiazol e 1,3,4-tiadiazol foram sintetizados⁴ e sua atividade leishmanicida *in vitro* foi investigada. Pentamidina foi usada como padrão.

Metodologia:

As drogas testadas dentro de um intervalo de concentração de 40-320 µg ml⁻¹ foram solubilizados em DMSO (DMSO, Sigma Chemical Co.), com a concentração final do solvente nos experimentos nunca superior a 1,6%, então adicionados a uma placa de 96 poços micro e incubados a 26°C por 24h com o parasita em fase de metacíclicos em uma concentração de 4 x 10⁶ células por ml.⁵ O percentual de inibição foi estimado em comparação com o controle e os resultados foram expressos em IC₅₀/24h, ou seja, a concentração de um composto que causou uma redução de 50% na sobrevivência/ viabilidade em comparação com as culturas idênticas, sem este composto. Todos os testes foram realizados em triplicata.



(1)



(2)

- (1a) X = O, R = SCH₃, R₁ = H
 (1b) X = O, R = SCH₃, R₁ = Br
 (1c) X = O, R = SCH₃, R₁ = NO₂
 (1d) X = S, R = NH₂, R₁ = H
 (1e) X = S, R = NH₂, R₁ = NO₂
 (1f) X = O, R = SO₂CH₃, R₁ = NO₂
 (1g) X = S, R = NH₂, R₁ = Br
 (2a) R₁ = NO₂, R₂ = O
 (2b) R₁ = H, R₂ = S
 (2c) R₁ = Br, R₂ = S

Tabela 1: Resultados de IC₅₀

Substância	IC ₅₀ (µM)
(1a)	-
(1b)	-
(1c)	508
(1d)	822,88
(1e)	96,77
(1f)	-
(1g)	174
(2a)	-
(2b)	544
(2c)	40
Leishmania	11,3

Conclusões

Verificou-se que entre todos os derivados examinados, os compostos mais ativos foram (**1e**) e (**2c**) que se mostraram mais eficazes. A partir destes resultados, pode-se obter novas perspectivas sobre o desenvolvimento de drogas contra o parasita Leishmania.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ

1 OMS Organização Mundial de Saúde/ WHO/leish world health. Organization Division of Control of Tropical Diseases Leishmaniasis control latest epidemiological data – Disponível em world wide web http://www.who.int/leishmaniasis_maps/en/index.html. Consultado em 2008.

2 Foroumadi, A., Pourmohammadi, S., Soltani, Fatemeh, Rezaee, M. A., Dabiri, S., Kharazmi, A., Shafiee, A *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**,15, 1983-1985

3 Carvalho, S. A., Silva, E. F., Santa-Rita R. M., Castro, S. L., Fraga, C.A.M. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5967-59703 Grandeberg, I.I., Ting, W., Kost, A.N., *Obshchin Khimie*, **1961**, 21, 2311

4 Gomes, Adriana O. Tese de doutorado, **2008**, RJ

5 M.M. Canto-Cavalheiro, A. Echevarria, C.A. Araujo, M.F. Bravo, L.H.Santos, A.M. Jansen, L.L. Leon, *Microbios* **1997**, 90, 51-60.