

Síntese, avaliação antichagásica e citotóxica de derivados aril-tiosemicarbazônicos.

Victor Hugo N. S. Costa* (PG)¹, Lucas O. da Silva (PG)¹, Dyego R. de C. Silva (PG)¹, José W. P. Espíndola (PG)¹, Andréa V. Santos (PG)¹, Márcia Izabel F. de Souza (PG)¹, Ana D. T. de Oliveira (IC)¹ Valéria do R. A. Pereira (PQ)²; Dalci J. Brondani (PQ)¹.

vicsoares85@hotmail.com

¹Laboratório de planejamento, avaliação e síntese de fármacos – LabSinfa – UFPE ; ²Laboratório de imunoparasitologia - Centro de pesquisas Aggeu Magalhães

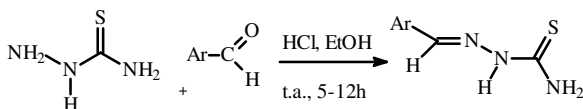
Palavras Chave: Doença de chagas, aril-tiosemicarbazonas, avaliação anti- *T. cruzi*.

Introdução

O mal de chagas, causado pelo *Trypanosoma cruzi*, é um grave problema médico – sanitário que atinge a América Central e do Sul, numa área de risco para 120 milhões de pessoas.¹ A terapia corrente para a Doença de Chagas é ainda muito inadequada. As duas principais drogas são Nirfutimox (em desuso), e Benznidazol, que age inibindo a síntese de DNA no parasito. Ambas as drogas não se apresentam eficazes, especialmente na fase crônica da infecção, além de efeitos colaterais inerentes as mesmas. Com isso, o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos mostra-se uma necessidade emergencial. Relatos da literatura têm evidenciado o potencial anti-*T. Cruzii* de derivados das tiosemicarbazonas via inibição da enzima Cruzaína, importante para o ciclo de vida do parasito.² Diante do proposto, este trabalho relata a síntese e avaliações antichagásica e citotóxicas de aril-tiosemicarbazonas.

Resultados e Discussão

Visando-se obter os derivados aril-tiosemicarbazônicos(AT) foi empregada metodologia clássica de condensação para obtenção de iminas. Método este rápido, fácil e de baixo custo. Na figura 1 mostra a reação global.



Ar = 2,6 dicarbaldeído piridina (AT01), Fenil propilideno (AT02), 4- fluor benzaldeído (AT03), 3,4 dicloro benzaldeído (AT04)

Figura 1. Reação global da síntese de aril-tiosemicarbazonas.

Os testes de atividade contra o *T. cruzi* e de citotoxicidade foram realizados segundo metodologia já relatada na literatura.³ Os resultados (tabela 1) mostram que os compostos AT 03 e AT 04 apresentaram potência antichagásica melhor que o Benznidazol. Porém, através do ensaio de

citotoxicidade, nota-se que os compostos ainda têm uma elevada toxicidade.

Tabela 1. Valores de IC₅₀ frente às formas evolutivas do *T.cruzi*.

Compostos. código	Citotoxicidade µg/ml a	IC50 (µg/ml) epimastigota (11 dias)
AT 01	>100	-
AT 02	< 1	7,31[a]
AT 03	5	6,41[a]
AT04	5	5,68[a]
Benznidazol	25	6.60[a]
Nirfutimox	1	1.90[a]

NR = Não Realizado, pois quando as atividades eram baixas em epimastigotas e, desta forma, não era possível determinar os IC₅₀, automaticamente não eram realizados (NR) os ensaios em tripomastigotas. [a] valores expressos em µM * = maior concentração atóxica em células esplênicas de camundongos BALB/c

Conclusões

Por meio destes resultados foi observado que os derivados aril-tiosemicarbazônicos (AT03 e AT04) têm uma potência frente ao *T. Cruzii* melhor que o protótipo, benznidazol. A próxima etapa deste trabalho deve focar-se na tentativa de abolir ou minimizar a toxicidade desses compostos, por meio de novas modificações moleculares, visto que a citotoxicidade dos mesmos demonstraram valores elevados em comparação aos protótipos.

Agradecimentos

CNPq; Capes.

¹ WHO. Chagas Disease. Strategic direction for research, 2008

² Mini-Rev. Med. Chem. 2006, 6, 1025

³ LEITE, A. C. L. *et al.*, 2007