

Síntese e Avaliação da Atividade Antichagásica de Derivados Aril-Semicarbazônicos

Andréa V. Santos*(PG)¹, Marcia I. F. Souza(PG)¹, Lucas O. da Silva(PG)¹, Dyego R. C. Silva(PG)¹, José Wanderlan P. Espíndola(PG)¹, Victor Hugo N. S. Costa(PG)¹, Jannieres D. da Silva(IC)¹, Valéria R. A. Pereira(PQ)², Dalci J. Brondani(PQ)¹.

andrea.farma09@hotmail.com

¹Laboratório de Planejamento, Avaliação e Síntese de Fármacos- LabSinfra - UFPE, ²Laboratório de Imunoparasitologia – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

Palavras-Chave: Doença de Chagas, Aril-semicarbazonas, atividade anti-*T. cruzi*

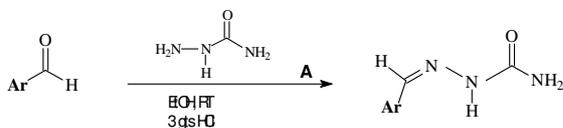
Introdução

No Brasil, estima-se que de 8 a 10 milhões de pessoas estejam infectados com o *Trypanosoma cruzi*, dos quais cerca de 2 milhões apresentam a sintomatologia da doença de Chagas^[1]. A terapia atual contra a doença de Chagas baseia-se no uso de duas principais drogas, o Nifurtimox e Benznidazol, porém nenhuma destas é ideal, pois não são ativas na fase crônica da doença e apresentam sérios efeitos colaterais. Diante deste quadro fica evidente a grande importância em se desenvolver fármacos realmente ativos em ambas as fases da doença e que possuam o menor índice de efeitos colaterais^[2]. Semicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe de compostos cujas propriedades antichagásicas têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal. Partindo deste pressuposto, nosso trabalho está focado na síntese de novas aril-semicarbazonas, as quais possam apresentar real atividade contra o parasito e menor toxicidade.

Resultados e Discussão

Os derivados aril-semicarbazônicos (AS) planejados foram sintetizados (Esquema 1) obtendo-se entre bons a excelentes rendimentos e grau de pureza, sendo então encaminhados para a análise de suas atividades anti-*T. cruzi*, frente às formas epimastigota do parasita e citotoxicidade (Tabela 1). Nos testes de ação contra a forma evolutiva epimastigota, as novas moléculas mostraram-se menos potentes que as drogas clássicas, porém menos tóxicas. Sendo os compostos AS-1, AS-3 e AS-6, os que apresentaram melhor ação farmacológica. Em relação aos ensaios citotóxicos, os compostos mostraram-se pouco tóxicos em relação às drogas de referência. (Tabela 1).

Esquema 1. Rota geral de síntese das Aril-semicarbazonas



Ar= 3-metoxi, 4-hidroxi-benzilideno(AS1), 3-piridínio (AS2), 4-piridínio(AS3), p-dimetilamino-benzilideno(AS4), 4-metil-benzilideno(AS5), 2-hidroxi-naftaldeído(AS6), 3-metil, 1-fenil-1-(H)- pirazol(AS7) semicarbazonas.

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

Composto s. código	Citotoxicidade µg/ml ^a	IC50 epimastigotas -µg/ml
AS-1	>100	8.85
AS 2	>100	28.66
AS 3	>100	10.19
AS 4	>100	12.77
AS 5	>100	36.01
AS 6	>100	8.21
AS 7	>100	14.94
BZD	25	1.73
NFX	1	0.54

^a = maior concentração atóxica em células esplênicas de camundongos BALB/c; BZD = Benznidazol ; NFX = Nifurtimox

Conclusões

Os compostos sintetizados mostraram baixa toxicidade e moderada atividade anti-*T. cruzi*, na forma evolutiva epimastigota dando com isso, suporte para a continuação do trabalho baseando-se na estrutura básica destas moléculas. Novas modificações moleculares serão realizadas, para melhoria das atividades biológicas destes compostos.

Agradecimentos

CNPq, FACEPE e CAPES, pelo apoio financeiro.

¹ J. C. P. Dias, Sucan; Ministério da Saúde: Brasília, DF, 1990.

² J. R. Coura, S. L. Castro, A Critical review on Chagas Disease Chemotherapy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 97 (2002) 3-24.