

Síntese de bioisósteros do nitrofural como candidatos a agentes antichagásicos

Juliana de Sena Caritá (IC)*, Gustavo H. G. Trossini (PQ), Elizabeth I. Ferreira (PQ)

LAPEN, Laboratório de Planejamento e Síntese de Quimioterápicos Contra Endemias Negligenciadas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo-Brasil. *liajsc@hotmail.com

Palavras Chave: Doença de Chagas, antichagásicos potenciais modificação molecular, bioisosterismo.

Introdução

A doença de Chagas é uma das maiores causa de mortalidade e morbidade na América Latina, com cerca de 15 milhões de pessoas infectadas¹. A carência de antichagásicos realmente eficazes leva à necessidade de busca por novas alternativas terapêuticas. Em 1988, foi comprovada a ação inibitória do nitrofural (NF), 5-nitro-2-furfurilidenosil-semicarbazona, contra a tripanotona redutase, enzima pertencente ao sistema antioxidante defensivo do *T. cruzi*². Recentemente foi comprovada a ação deste composto como inibidor da cruzaina³, uma cisteíno-protease envolvida em todos os estágios de desenvolvimento e diferenciação do *T. cruzi* e também na invasão e modificação da resposta imune do hospedeiro⁴. Deste modo, o NF se apresenta como excelente protótipo para pesquisa de novos agentes quimioterápicos para tratamento da doença de Chagas.

Utilizando o conceito de bioisosterismo⁵, foram planejados e sintetizados três análogos do NF, utilizando o nitrotiofeno e variando o grupo alifático -- semicarbazona, tiosemicarbazona e guanidina (figura 1). Estudos realizados por nosso grupo mostraram que derivados tiofênicos e furânicos apresentam atividade inibitória da cruzaina. Dessa forma, utilizou-se o bioisosterismo clássico entre NH e O e O e S, este último tanto no núcleo quanto na cadeia lateral. O mecanismo de ação proposto para o NF sugere interação entre a Cys25 da cruzaina e a cadeia lateral do NF. Assim sendo, modificações moleculares na cadeia lateral têm por objetivo dar suporte para estudos futuros de relação entre estrutura química e atividade biológica (REA).

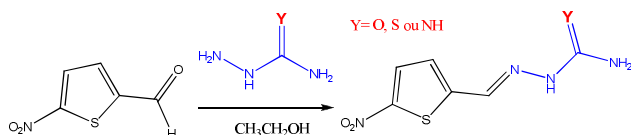


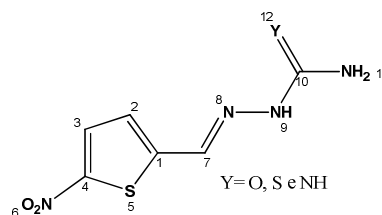
Figura 1. Esquema de síntese dos bioisósteros do NF planejados. Y=O NSO; Y=S NSS; Y= NH NSN.

Resultados e Discussão

Os compostos planejados foram sintetizados com quantidades estequiométricas dos reagentes, utilizando 5-nitro-2-tiofeno carboxialdeído e cloridrato de semicarbazona, tiosemicarbazida, ou

aminoguanidina. As reações foram realizadas em etanol, mantidas sob proteção da luz, à temperatura ambiente, sob agitação magnética por 12 horas. Os produtos formados foram filtrados à pressão reduzida e analisados por cromatografia de camada delgada (CCD). O NSN foi recristalizado de acetona. Os três análogos sintetizados foram analisados por RMN de ¹H e ¹³C, comprovando sua formação. A tabela I apresenta as atribuições de RMN referentes à posição 7, como mostra a estrutura, indicando a formação do produto desejado.

Tabela I. Atribuições de RMN de ¹H e ¹³C para a posição 7



código	Y	RMN ¹³ C (DMSO-d ₆), 75 MHz, δ = ppm do C7	RMN ¹ H (DMSO-d ₆), 300 MHz, δ = ppm do H7
NSO	O	135,74	8,45
NSS	S	128,22	8,03
NSN	NH	125,30	8,74

Os análogos tiofênicos contendo (tio)semicarbazona, NSS e NSO, já foram ensaiados contra a cruzaina apresentando IC₅₀ de 4,6 e 17,8 μmol, respectivamente.

Conclusões

A metodologia sintética empregada se mostrou promissora pela obtenção dos três bioisósteros planejados. O composto NSN sintetizado será testado quanto à sua capacidade inibitória da cruzaina e os resultados serão utilizados para estudos de REA.

Agradecimentos

FAPESP (processos 01/01192-3-temático e 08/57823-0 - Bolsa de Pós-doutorado) e CNPq.

¹ WHO: <http://www.who.int/tdr/diseases>, acessada em Setembro 2009.

² Hendersson, G.B. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, 85, 5374.

³ Trossini, G.H.G. *et al.*, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2010**, 25, 62.

⁴ Sajid, M.; McKerrow, J.H., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2002**, 120, 1.

⁵ Patani, G.A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3147.