

Síntese de nitro-aromáticos derivados de chalconas como candidatos a agentes antichagásicos planejados por hibridação de farmacóforo

Priscila Falango Milsoni (IC)*,¹ Erika Piccirillo (PG),² Marco A. G. Arribas (PQ),¹ Elizabeth I. Ferreira (PQ),¹ Gustavo H. G. Trossini (PQ)*¹

¹LAPEN, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. ²Laboratório de Modelagem Molecular e QSAR, Instituto de Química, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: *T. cruzi*, *cruzaína*, nitro-aromáticos, chalconas, síntese orgânica.

Introdução

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é uma parasitose causada pelo parasita hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Essa doença apresenta-se como grave problema de saúde pública mundial, que acomete cerca de 10 milhões de indivíduos e causa cerca de 10 mil mortes ao ano¹. O arsenal terapêutico disponível contra a parasitose é composto por apenas dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, ambos com baixa eficácia na fase crônica da doença e graves efeitos adversos, sendo, portanto, urgente a pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas quimioterápicas contra essa doença². A busca de novos agentes quimioterápicos envolve a seleção de alvos bioquímicos exclusivos do parasita. Nesse contexto, a cisteíno-protease *cruzaína* se apresenta como alvo promissor na busca de inibidores candidatos a antichagásicos³. Compostos, tais como, chalconas vêm despertando interesse por sua ação inibitória da *cruzaína* de *T. cruzi*⁴. Outro interessante alvo bioquímico do *T. cruzi* é a enzima tripanotona redutase, responsável pelo processo de eliminação de radicais de oxigênio e destoxificação do parasita⁵.

Face ao exposto, no presente trabalho apresentamos o planejamento, por meio da hibridação molecular de farmacóforos, a síntese de nitro-aromáticos derivados de chalcona, como promissores agentes antichagásicos. Estes apresentam a porção nitro-aromática responsável pela ação na tripanotona redutase⁴ e a chalcona, como inibidor de *cruzaína*⁵.

Resultados e Discussão

O planejamento dos derivados propostos realizou-se por meio da hibridação molecular de dois farmacóforos com atividade antichagásica, sendo eles: os nitro-aromáticos e as chalconas (Figura 1).

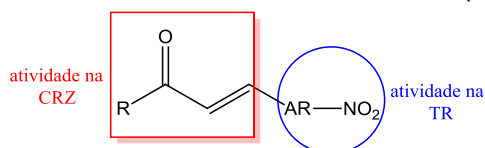


Figura 1 - Esquema geral do planejamento da hibridação molecular dos farmacóforos de nitro-aromáticos e chalconas. Os derivados planejados foram sintetizados por meio de reações de condensação aldólica, seguida

de desidratação intramolecular, utilizando-se como material de partida o grupo aldeído dos anéis nitro-aromáticos e cetonas aromáticas para formação de das referidas chalconas (Figura 2)⁵.

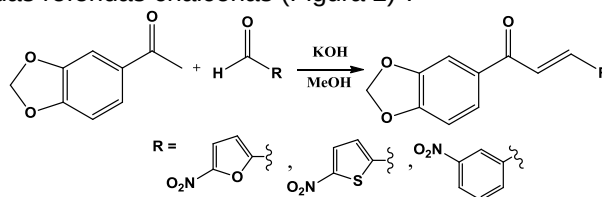


Figura 2 - Esquema geral da síntese

Para obtenção dos compostos, dissolveu-se hidróxido de potássio em metanol, adicionou-se a cetona aromática correspondente e o aldeído nitro-aromático em quantidades equimolares. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa a 60 °C, por tempo suficiente para formação do produto. O acompanhamento da síntese foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se, como sistema solvente metanol/clorofórmio (1/9 v/v), para os derivados furânico e benzílico, e hexano/acetato de etila (3/7 v/v) para o derivado tiofênico. A caracterização dos compostos foi feita através de ponto de fusão, ¹H e ¹³C RMN e o rendimento da síntese variou entre 45 e 70%.

Realizou-se ensaio de inibição da *cruzaína* em dose única de 100 µM para os três derivados sintetizados⁵. Todos os inibidores apresentaram atividade com % de inibição entre 20 e 45%.

Conclusões

A metodologia sintética empregada se mostrou adequada na obtenção dos compostos planejados, com rendimento entre 45 e 70%. Contudo, o tempo de reação variou de maneira considerável, devido a reatividade do aldeído nitro-aromático. Em ensaios de inibição da *cruzaína*, realizados em dose única de 100 µM, os três derivados se mostraram ativos, sugerindo um ponto de partida para determinação de potencia e determinação do mecanismo de ação.

Agradecimentos

FAPESP (2011/11499-0, TROSSINI, GHG.), CNPq (Bolsa PQ, Ferreira, E.I. e PNPD ARRIBAS, M.A.G.).

¹WHO: <http://www.who.int/tdr/diseases>, acessada em janeiro de 2012.

²Urbina, J.A. *Acta Trop.* **2010**, 115, 55.

³Sajid, M.; McKerrow, J.H., *Mol. Biochem. Parasitol.* **2002**, 120, 1.

⁴LaScalea et al. *J. Electr. Soc.* **2009**, 156, 93.

⁵Borchhardt. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 142.