

Síntese e avaliação das atividades tripanocida e citotóxica de novas cinamyl-*N*-acilidrazonas funcionalizadas.

Samir A. Carvalho¹ (PQ), Larisse de O. Feitosa¹ (IC), Priscilla Silva de Paula¹ (IC), Edson F. da Silva¹ (PQ), Marcel Kaiser³ (PQ), Reto Brun³ (PQ), Carlos A. M. Fraga (PQ)^{2,4}.

1-Fiocruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos, 21041250 RJ, RJ, Brasil.

2-Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21949900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3-Swiss Tropical Institute, Socinstrasse 57, CH-4002 Basel, Switzerland.

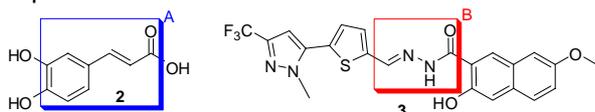
4-Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, 21941902 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: *N*-Acilidrazonas, Amastigotas, Ácido Cinâmico, *T. cruzi*.

Introdução

A doença de Chagas ou tripanossomose americana é uma zoonose causada pelo parasito hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Esta parasitose endêmica representa um grave problema de saúde pública em países tropicais¹.

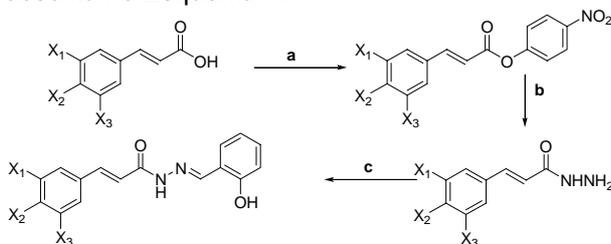
Produtos naturais, especialmente de baixo peso molecular, têm se mostrado úteis na busca de novos padrões moleculares na elaboração de fármacos mais potentes e eficazes no combate as doenças antiparasitárias. Diversos polifenóis² que possuem na sua estrutura o radical cinamoila (A) foram descritos como potentes agentes antiparasitários.



Neste contexto, o objetivo deste trabalho é a construção de novas *N*-acilidrazonas- α,β -insaturadas (1), candidatas a protótipos tripanomicidas, planejadas estruturalmente, explorando a hibridação molecular entre o ácido caféico (2) e o derivado acilidrazônico (3), um potente inibidor de cruzaina ($IC_{50} = 0,2 \mu M$)³, através da introdução da subunidade farmacofórica acilidrazona (B) ao derivado cinâmico visando potencializar seu perfil anti-parasitário pela potencialização de suas ações como inibidor da cisteínil protease do protozoário.

Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada na preparação dos derivados *N*-acilidrazônicos, alvo deste estudo, está descrita no Esquema 1.



a: $SOCl_2$, 4- NO_2 -fenol, Toluene, Refluxo; b: $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ anidra (4eq.), EtOH, Refluxo; c: Ac_2O , EtOH, HCl (cat.), Refluxo.

Esquema 1: Rota sintética dos novos derivados.

O éster 4-nitrofenílico foi preparado reagindo o ácido cinâmico com $SOCl_2$ e 4-nitrofenol resultando quantitativamente no éster correspondente. O intermediário chave foi preparado adicionando

lentamente hidrazina mono hidrato ao éster em etanol, a 70°C, fornecendo a acilidrazida em 87% de rendimento.

Os derivados *N*-acilidrazônicos foram obtidos após condensação catalisada por ácido com os aldeídos correspondentes em etanol, com rendimentos variando de 85-90%.

A avaliação do perfil de atividade tripanomicida foi realizada sobre a forma tripomastigota e os ensaios de atividade citotóxica foram realizados em células de mamífero.

Tabela 1. Atividade tripanomicida sobre formas amastigotas de *T. cruzi* e citotoxicidade dos novos derivados *N*-acilidrazônicos (1a-e) e do benzonidazol.

Comp	X ₁	X ₂	X ₃	<i>T. cruzi</i> ^a	Citot. ^a	IS ^b
1a	H	H	H	5,9	420,2	71
1b	H	O-CH ₂ -O	H	5,6	281,3	50
1c	OMe	OMe	OMe	78,8	ND	-
1d	OMe	OMe	NO ₂	17,0	550,2	32
1e	OMe	OMe	H	65,0	ND	-
Bzn	-	-	-	10,8	3840,7	356

^a IC_{50} (μM), ND = Não determinado.

^b IS = Índice de seletividade, utilizado para avaliar a relação citotoxicidade/atividade.

Conclusões

O planejamento estrutural empregado na construção da série de compostos *N*-acilidrazônicos cinâmicos (1a – 1e) foi bem sucedido. Pois, foram obtidos em bons rendimentos, e os resultados obtidos nos ensaios biológicos realizados, permitiram a identificação de dois derivados 1a e 1b que se mostraram ca. de duas vezes mais ativo que o composto de referência Bzn na forma tripomastigota e reduzido perfil de citotoxicidade sobre células de mamíferos.

Agradecimentos

FARMANGUINHOS / FIOCRUZ / DNDi.

¹ Pink, R.; Hudson, A.; Mouries, M-A. e Bending, M. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 727.

² Tasdemir, D.; Kaiser, M.; Brun, R. e cols. *Antimicrob Agents & Chemother.* **2006**, *4*, 1352.

³ Rodrigues, C. R.; Flaherty, T. M.; Springer, C. E cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1537.