

## Síntese e avaliação da atividade tóxica de derivados cinâmicos nitrogenados contra epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

Luiz Fernando S. Almeida (IC)<sup>1\*</sup>, Paulo Pitasse Santos (IC)<sup>1</sup>, Julliane de Brito Braz Moraes (IC)<sup>2</sup>, Debora Decoté-Ricardo (PQ)<sup>2</sup> e Marco Edilson Freire de Lima (PQ)<sup>1</sup>.

1. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química;

2. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Instituto de Veterinária - Departamento de Microbiologia e Imunologia Veterinária. (Email: [lf\\_quim@hotmail.com](mailto:lf_quim@hotmail.com); [marco@ufrjr.br](mailto:marco@ufrjr.br))

Palavras Chave: cinamamidas, oxadiazóis, doença de Chagas, inibidores tubulínicos, antiparasitários.

### Introdução

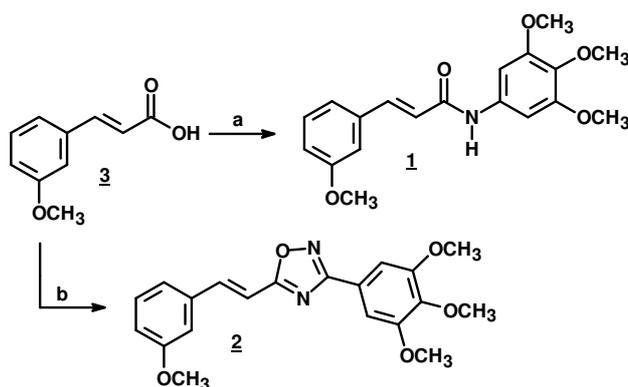
O *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas (DC), é um protozoário flagelado, pertencente à família dos tripanosomatídeos. A DC é uma parasitose bastante frequente em regiões tropicais, principalmente em áreas rurais com níveis de saneamento precário. Sua transmissão ocorre geralmente pela picada do inseto hematófago, o *Triatoma infestans*, popularmente conhecido como barbeiro. Desde a descoberta de todo o ciclo do parasito e da descrição da doença, feitos em 1909 por Carlos Chagas, nenhum fármaco eficaz foi desenvolvido. No Brasil existem dois milhões de pacientes crônicos, portadores da DC. Destes, seiscentos mil desenvolvem complicações cardíacas ou digestivas que matam cerca de cinco mil pessoas a cada ano.

Nosso grupo descreveu a atividade tóxica da amida natural piperina, isolada de *Piper nigrum*, sobre formas epimastigota e amastigota do *T. cruzi*. Estudos sobre o provável mecanismo da atividade tripanocida da piperina evidenciou um conjunto de alterações ultra-estruturais no processo replicativo da forma epimastigota do *T. cruzi*, evidenciando a interferência na citocinese do parasito, provavelmente pela ação sobre o citoesqueleto.<sup>2</sup>

### Resultados e Discussão

Recentemente, foi descrita na literatura a atividade antitumoral e o estudo de SAR de amidas derivadas de ácidos cinâmicos e anilinas, diferentemente substituídos.<sup>3</sup> No trabalho descrito por Leslie e colaboradores, a cinamamida **1** (**Esquema 1**) apresentou pronunciada atividade antitumoral, e os estudos sobre seu mecanismo de ação antitumoral indicaram a interferência sobre os microtúbulos, afetando a citocinese, levando à morte celular.<sup>3</sup> Uma vez que a ação sobre microtúbulos é uma abordagem importante na quimioterapia de doenças parasitárias,<sup>4</sup> descrevemos neste trabalho a síntese e a avaliação da amida **1** e de seu bioisómero, o oxadiazol **2**, contra epimastigotas de *T. cruzi*. Os derivados tiveram como precursor comum o ácido 3-metóxicinâmico, em reações *one-pot* (**Esquema 1**).

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



**Reagentes:** (a) (COCl)<sub>2</sub>, 30 min.; 3,4,5-trimetóxi-anilina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60%); (b) (COCl)<sub>2</sub>, 30 min.; 3,4,5-trimetóxi-benzamidoxima, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, remoção de voláteis; sílica gel (70-230 Mesh), MW, 10 min. (60%).

**Esquema 1.** Síntese dos derivados cinâmicos **1** e **2**.

Nossos resultados mostraram que tanto a amida **1** quanto o oxadiazol **2**, avaliados nas concentrações de 30 µg/mL, foram capazes de inibir em 100% o crescimento de epimastigotas de *T. cruzi* da cepa Y, cultivada por sete dias em meio BHI (*Brain Heart Infusion/Difco*). Esses resultados são semelhantes aos que obtivemos utilizando o benzonidazol e a piperina nas mesmas concentrações.

### Conclusões

A metodologia sintética desenvolvida permitiu a obtenção de **1** e **2** em rendimentos satisfatórios. Os ensaios preliminares da atividade tripanocida forneceram resultados promissores. Experimentos encontram-se em andamento, visando determinar a Cl<sub>50</sub> destes derivados contra epi- e amastigotas de *T. cruzi*. Estes resultados servirão para o planejamento de derivados mais ativos.

### Agradecimentos

CNPq-PIBIC (UFRRJ), CAPES, FAPERJ

<sup>1</sup> Urbina, J., *Acta Tropica* **2010**, *115*, 55.

<sup>2</sup> Freire-de-Lima, L., *et al. Parasitol. Res.* **2008**, *102*, 1059.

<sup>3</sup> Leslie, B.J., *et al. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3964.

<sup>4</sup> Fennell, B.J., *et al. Exp. Op. Drug Discov.* **2008**, *3*, 501.