

Estabilidade Química e efeito leishmanicida e tripanomicida de derivados 2-hidroxbenzilideno funcionalizados.

Marina Amaral Alves^{1,2}(PG)*, Mariana T. R. da Motta(IC)¹, Taís R. dos Santos(IC)¹, Aline Cavalcanti de Queiroz³(PG), Mercedes González⁴ (PQ), Hugo Cerecetto⁴ (PQ), Magna Suzana Alexandre-Moreira³(PQ), Eliezer J. Barreiro^{1,2}(PQ) & Lídia M. Lima^{1,2}(PQ).

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas- Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ)

²Programa de Pós -graduação em Química- Instituto de Química- UFRJ

³Laboratório de Farmacologia e Imunologia- Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde-Universidade Federal de Alagoas(UFAL)

⁴Departamento de Química Orgânica, Facultad de Química-Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Iguá 4225, 11400 Montevideo, Uruguay; marinamaral@hotmail.com

Palavras Chave: 2-hidro- arilacilidrazona; Estabilidade; Leishmania; Tripanossoma

Introdução

A subunidade estrutural 2-hidroxibenzilideno é encontrada com frequência em compostos com atividade anti-chagásica e Leishmanicida. A possibilidade de tautomeria, gerando espécies do tipo quinona-metídeo, tem sido relatada como fator estrutural responsável pela inibição enzimática encontrada para diversos compostos dessa classe.¹ Recentemente foram planejados e sintetizados no LASSBio uma série de derivados *N*-acilidrazônicos, semicarbazônicos e hidrazino-*N*-acilidrazônicos, contendo a subunidade 2- hidroxibenzilideno, como potenciais agentes tripanomicidas e leishmanicidas.²

Nesse resumo são descritos a estabilidade química, comportamento tautomérico e efeito leishmanicida e tripanomicida de 5 novos derivados 2-hidroxibenzilideno.

Resultados e Discussão

O estudo de estabilidade química com os 5 novos compostos 2-hidroxi-benzilideno sintetizados revelam completa estabilidade em pH neutro (7.4) e instabilidade parcial, tempo dependente em meio ácido tamponado (pH2). (Fig. 1a e 1b)

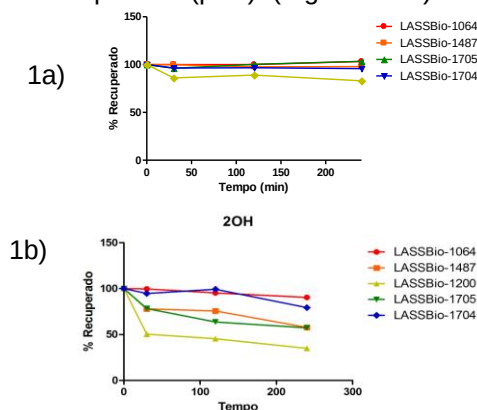


Figura 1: a) Estabilidade química pH7.4; b) Estabilidade química pH2

A distribuição das formas tautoméricas foi mapeada pelo programa Spartan 8.0, e em todos os casos foi previsto a forma quinona-metídeo.

Os compostos foram ensaiados quanto sua atividade antiparasitária *in vitro* utilizando as formas promastigotas de *L. major* e epimastigota de *T. cruzi*.

Tabela 1. Efeito da atividade tripanomicida e leishmanicida dos 5 novos compostos 2-hidroxi-benzilideno

Compostos	Efeito Tripanomicida IC50(μM)	Efeito Leishmanicida CI50(μM)
Nifutimox	7.7	-
Pentamidina	-	0.8
LASSBio-1064	<1	>100
LASSBio-1487	21	11
LASSBio-1200	>>25	>100
LASSBio-1705	>>25	0,0005
LASSBio-1704	>>25	>100

Conforme mostrado na tabela 1, foi possível identificar LASSBio-1705 como potente protótipo leishmanicida($CI_{50}=0,5nM$) e LASSBio-1487 como protótipo de ação dual: Leishmanicida e Tripanomicida

Conclusões

Foi possível identificar 2 novos protótipos antiparasitários com ação leishmanicida e/ou tripanomicida estáveis em pH neutro e com estabilidade $\geq 70\%$ em pH ácido.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao INCT-INOVAR (#573.564/2008-6), CNPq, FAPERJ, CAPES, UFRJ e UFAL.

¹ D.R. Ifa et al. / Journal of Molecular Structure (Theochem) 505 (2000) 11±17

² RASBQ-2011: MED-128.