

Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos derivados hidrazonoil-imidazólicos.

Natália N. Santiago^{1,2}(PG); Marianne G. Rezende^{1,3}(IC); Samir A. Carvalho¹ (PQ), Henrique M. G. Pereira²(PQ); Edson F. da Silva^{1,4} (PQ)*

*edsonf@far.fiocruz.br

1 - Fiocruz- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ.

2 – Universidade Federal do Rio de Janeiro; Instituto de Química; Av. Athos da Silveira Ramos, 149, bl. A; CEP:21941-909- Cidade Universitária- Rio de Janeiro, RJ.

3 - IFRJ – Campus Realengo, Curso de Farmácia, Rua Prof. Carlos Wenceslau, 343 - Realengo, RJ.

4 - Unigranrio – Universidade do Grande Rio; Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – 25 de Agosto – Duque de Caxias; CEP 25071-202 – Rio de Janeiro – RJ.

Palavras Chave: Doença de Chagas, Atividade Tripanocida, Hidrazonoil-imidazólicos

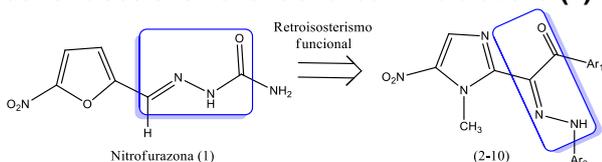
Abstract

Synthesis and evaluation of trypanocidal activity of new hydrazono-imidazolic derivatives.

The new compounds were evaluated against *T. cruzi*. Thus, we can identify two compounds (4) [IC₅₀= 22 µM] and (10) [IC₅₀= 15 µM], which showed significant activity when compared to benznidazole [IC₅₀= 10,8 µM].

Introdução

A doença de Chagas (DCH) é uma importante doença parasitária resultante da infecção promovida pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. De acordo com a Organização Mundial da Saúde existem 16-18 milhões de pessoas infectadas e cerca de 120 milhões de pessoas estão em áreas de risco, com 200 mil novos casos e mais de 14 mil mortos todos os anos na América Latina¹. Os únicos fármacos recomendados, para uso clínico no combate desta doença, são nifurtimox (Nif) e benznidazol (Bz). Em estudos realizados por Andrade e Brener², em 1969, a Nitrofurazona (**1**) mostrou ampla atividade tripanocida. Mais tarde, em 1988, Henderson e cols. observaram que a Nitrofurazona (**1**) era eficaz na inibição da tripanotona redutase. Com isto, a descoberta da nitrofurazona (**1**) abriu novos caminhos na busca de alternativas no combate à DCH. Neste contexto, este trabalho tem como objetivo a síntese e avaliação biológica de novos derivados hidrazonoil-imidazólicos. Estes novos derivados foram planejados estruturalmente, explorando o conceito de retroisosterismo funcional da Nitrofurazona (**1**).



Resultados e Discussão

A metodologia sintética aplicada na preparação dos derivados hidrazonoil-imidazólicos (**2-10**) partiu,

primeiramente, da reação de hidrólise, em meio ácido, do enolbenzoato, fornecendo o intermediário cetônico em 95% de rendimento. Finalmente, os derivados arilhidrazonoil-imidazólicos (**2-10**) foram obtidos através da reação de condensação entre o intermediário cetônico e as correspondentes anilinas previamente diazotadas. Os derivados (**2-10**) foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas, como: IV, EM, RMN ¹H e ¹³C (COSY; HMBC; HSQC).

Tabela 1: Atividade tripanocida "in vitro" sobre a forma tripomastigota dos novos derivados hidrazonoil imidazólicos.

Compostos	Substituintes	IC ₅₀ (µM)	Desvio padrão
2	R ₁ = R ₂ = H	>500	-
3	R ₁ = H, R ₂ = Cl	312,4	± 59,0
4	R ₁ = H, R ₂ = F	15,0	± 2,7
5	R ₁ = H, R ₂ = Br	263,3	± 44,1
6	R ₁ = H, R ₂ = NO ₂	183,8	± 28,2
7	R ₁ = H, R ₂ = OCH ₃	92,6	± 10,3
8	R ₁ = H, R ₂ = CH ₃	451,9	± 72,4
9	R ₁ = H, R ₂ = OH	36,6	± 2,8
10	R ₁ -R ₂ = -O-CH ₂ -O-	22,0	± 3,5
Benznidazol	-	10,8	± 0,4

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho nos permitiram concluir que a metodologia sintética, empregada para obtenção da nova família de derivados hidrazonoil-imidazólicos, mostrou-se adequada, apresentando rendimentos entre 54-82%. Através da avaliação biológica foi possível identificar o derivado (**4**) como o mais ativo sobre a forma *T. cruzi* com IC₅₀= 15µM.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz, CNPq, Funadesp

¹ Ferreira, W. S.; et al. *Bioorg. Med. Chemistry*, **2008**, *16*, 2984.

² Andrade, Z. A.; Brener, Z. *Ver. Inst. Med. Trop. Dis.*, **1969**, *11*, 228.