

Structure-activity analysis of trypanocidal curcumin analogues: the influence of conformational restriction.

Vitor Sueth-Santiago (FM)^{1,2}, Débora Decoté-Ricardo (PQ)^{2,3}, Célio Geraldo Freire-de-Lima (PQ)³, Marco Edilson Freire de Lima (PQ)^{2*}.

*e-mail: marco@ufrj.br

1 – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus - São Gonçalo. a Rua José Augusto Pereira dos Santos, s/nº, Neves, São Gonçalo, RJ.

2- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465, Km 07. CEP: 23.890-000, Seropédica, RJ.

3- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, CEP 21941-902 Rio de Janeiro, RJ.

Palavras Chave: diarilepranoides, *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, síntese de Pabon.

Abstract

In this work we briefly show the study of structure-relationship studies of a series of curcumin analogues against the Dm28c strain of *Trypanosoma cruzi*.

Introdução

A Doença de Chagas é uma parasitose causada pelo *T. cruzi*, um protozoário flagelado que circula no sangue periférico e pode ser encontrado em tecidos, causando lesões teciduais graves, principalmente no coração e em órgãos do aparelho digestório (como o esôfago e o intestino). Na fase crônica, a doença provoca danos irreversíveis em órgãos importantes para as funções vitais, levando o paciente ao óbito¹. A curcumina (**1**) é o principal componente dos rizomas de *Curcuma longa*, e foi caracterizada por nosso grupo como um protótipo tripanocida. Nesse trabalho, é mostrado como a restrição conformacional influencia na atividade dos análogos sobre formas epimastigotas do clone Dm28c de *T. cruzi*.

Resultados e Discussão

Resultados prévios de nosso grupo apontaram que o aumento da liberdade conformacional de (**1**) possui efeito deletério para a atividade tripanocida². Sendo assim, planejamos derivados conformacionalmente restritos (**3-6**, Figura 1) a fim de otimizar o protótipo natural. Estes derivados foram preparados em uma única etapa pelo método de Pabon modificado², e após isolamento, purificação e caracterização foram solubilizados em DMSO e testados sobre formas epimastigotas do clone Dm28c de *T. cruzi*, na concentração de 50 µM e comparadas ao padrão Benzonidazol, BZND (Figura 2).

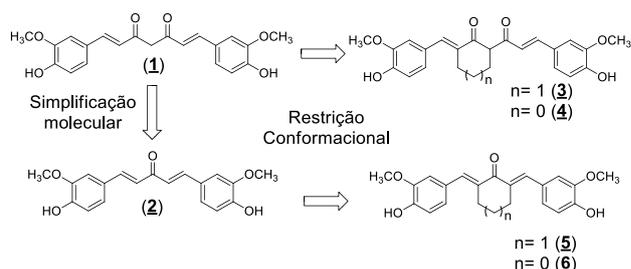


Figura 1. Planejamento dos derivados conformacionalmente restritos

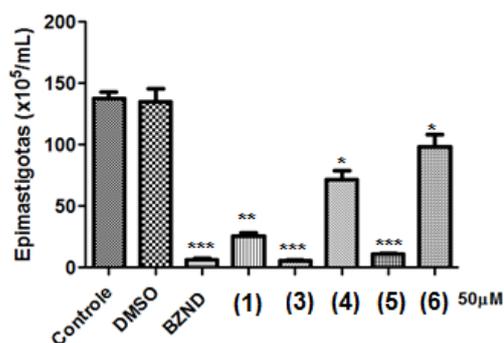


Figura 2. Atividade tripanocida dos derivados conformacionalmente restritos sobre formas epimastigotas do clone Dm28c de *T. cruzi*.

Conclusões

O presente trabalho mostra que os derivados conformacionalmente restritos comportam-se de forma diferente no modelo avaliado em função do tamanho do anel presente na cadeia espaçadora, sendo mais ativos aqueles contendo uma subunidade ciclohexanona.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ

¹Schofield, C. J.; Janin, J.; Salvatella, R. *Trends in Parasitology*, **2006**, 22 (12), 583-588.

²Nichols, C. E.; Youssef, D.; Harris, R. G.; Jha, A. *Arkivoc*, **2006**, xiii, 64-72.