

SÍNTESE DE DIIDROPIRIMIDIN-2-TIONAS E DERIVADOS S-ALQUIL COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

Gabriel Oliveira de Azambuja*, Vera Lucia Eifler Lima

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil *e-mail: gabriel_azambuja90@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitida aos seres humanos e outros mamíferos por espécie de barbeiro, transfusões de sangue e ingestão de alimentos contaminados. No Brasil, estimativas recentes apontam que entre 2 e 3 milhões de pessoas estejam infectadas, e que ocorram cerca de 6 mil mortes por ano. Atualmente, fazem parte da terapêutica disponível Nifurtimox e Benzonidazol que apresentam índices de cura em torno de 70-80% na fase aguda e somente de 10-20% na fase crônica¹. Devido à difícil adesão ao esquema terapêutico disponível e ao baixo interesse da indústria farmacêutica em desenvolver novos medicamentos, se faz necessária a pesquisa de novos fármacos mais eficazes e com menor toxicidade.

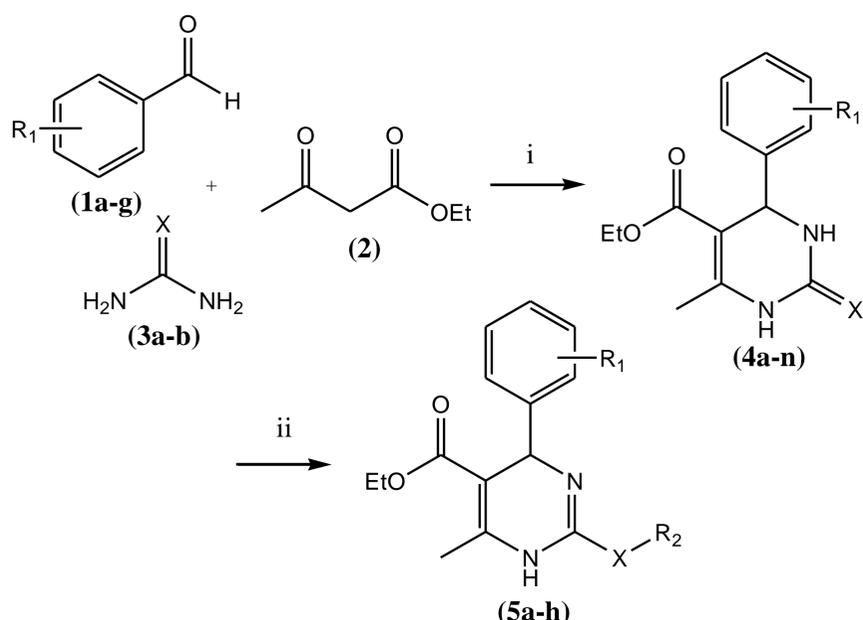
As dihidropirimidinonas (DHPM's) são moléculas que vêm sendo exploradas devido seu amplo potencial de atividade biológica como antifúngica, antiparasitária e antitumoral². Análogos de 1,4-dihidropiridina, estruturalmente similares às DHPM's, têm mostrado significativa ação inibitória do crescimento de *T. cruzi* na forma epimastigota com uma baixa toxicidade³.

OBJETIVO

Obter e avaliar a atividade antichagásica de DHPM's e DHPM's s-alquiladas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As DHPM's foram sintetizadas através da reação de Biginelli⁴, a qual consiste na a ciclocondensação de um β-acetoéster com uma (tio)ureia e um aldeído em meio ácido à 90°C. As DHPM's S-alquiladas foram obtidas pela reação das DHPM's com BrBn ou BrEt à 60°C (Esquema 1).



Esquema 1. (i) benzaldeído (1eq.), acetoacetato de etila (1eq.), (tio)ureia (2eq.), ácido cítrico (0,1eq.), TeOF (2eq.), 90°C. (ii) DHPM (1eq.), KI (2eq.) brometo de etila/benzila (1,2eq.), 60°C

Foram sintetizadas e submetidas a ensaio biológico para avaliação antichagásica 24 DHPM's, as quais apresentaram entre 0 - 94% de inibição do crescimento na fase epimastigota (Tabela 1).

Tabela 1 - Atividade antichagásica das DHPM's sintetizadas

Composto	R	X	R ₂	%inibição (25µM)	IC ₅₀ (µM)
4a	H	O	-	41,8	>25
4b	OCH ₂ O	O	-	30,6	>25
4c	4-CN	O	-	1,5	>25
4d	3-OH	O	-	0	-
4e	3-NO ₂	O	-	0	-
4f	3-MeO	O	-	0	-
4g	4-N(Me) ₃	O	-	0	-
4h	H	S	-	20,1	>25
4i	OCH ₂ O	S	-	7,9	>25
4j	4-CN	S	-	4,1	>25
4k	3-OH	S	-	0	-
4l	3-NO ₂	S	-	0	-
4m	3-MeO	S	-	0	-
4n	4-N(Me) ₃	S	-	17,3	>25
5a	H	S	Bn	94,0	14.2 ±2.0
5b	H	S	Et	35,1	>25
5c	3-OH	S	Bn	4,4	>25
5d	3-OH	S	Et	24,6	> 25
5e	3-NO ₂	S	Bn	83,0	11.8 ±2.9
5f	3-NO ₂	S	Et	68,2	Nd*
5g	4-N(Me) ₂	S	Bn	67,8	19.4 ±0.3
5h	4-N(Me) ₂	S	Et	54,8	>25
Nifurtimox				39,0	7.7 ±1.0

*Nd: não determinado

CONCLUSÕES

Foi obtida uma série de 14 DHPM's e 8 DHPM's S-alquiladas, as quais apresentaram efeito sobre o crescimento da forma epimastigota de *T. cruzi*. A S-alquilação, se mostrou uma modificação capaz de produzir aumento na atividade anti-chagásica.

REFERÊNCIAS

- [1] da Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; da Rocha, D. R.; Ferreira, V. F. Chagas Disease: Challenges in Developing New Trypanocidal Lead Compounds. *Rev. Virtual Quim.*, 2012, 4(1), 46-72.
- [2] Kaur J.; Sundar S.; Singh N. Molecular docking, structure-activity relationship and biological evaluation of the anticancer drug monastrol as a pteridine reductase inhibitor in a clinical isolate of *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother.*, 2010, 65(8), 1742-1748.
- [3] Reimão, J. Q.; Scotti, M. T.; Tempone, A. G. Anti-leishmanial and anti-trypansomal activities of 1,4-dihydropyridines: In vitro evaluation and structure-activity relationship study. *Bioorg Med Chem.*, 2010, 18(22), 8044-8053.
- [4] Canto R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L. Synthesis of Dihydropyrimidin-2-one/thione Library and Cytotoxic Activity against the Human U138-MG and Rat C6 Glioma Cell Lines. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2011, 22(7), 1379-1388.

AGRADECIMENTOS