

Antichagásico potencial: Planejamento e síntese de híbrido molecular e de inibidor da enzima Fe-superóxido dismutase e CYP51 e com liberador de óxido nítrico

Erick Tavares Marcelino Alves

Filipe Gomes Pernichelli

Elizabeth Igne Ferreira

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ Universidade de São Paulo

erick.tavares@usp.br, filipepernichelli@gmail.com, elizabeth.igne@gmail.com

Objetivos

Tendo em vista a necessidade do desenvolvimento de potenciais fármacos contra a Doença de Chagas, o objetivo deste projeto é desenvolver um potencial antichagásico a partir de bioisosterismo e hibridação molecular que seja inibidor da Fe-superóxido dismutase (Fe-SOD), esterol 14 α -desmetilase (CYP1) e liberador de óxido nítrico.

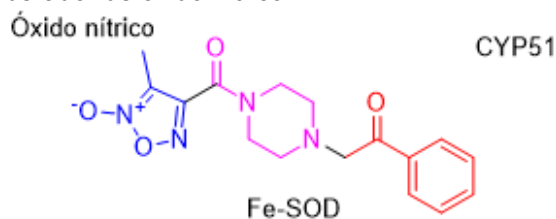


Figura 1 : Composto planejado

Métodos e Procedimentos

Primeiramente, realiza-se uma adição de nitrito de sódio em uma solução de crotonaldeído em ácido acético. Assim, com a formação do composto aldeído realiza-se adição de dióxido de manganês e cianeto de potássio, transformando o composto em éster. Em seguida, adiciona-se piperazina em solução com Trietilamina de forma a realização de uma aminólise, e por fim realiza-se a adição do

brometo de acetofenona em TEA, onde ocorre uma substituição nucleofílica. É importante frisar que todas as etapas da reação foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD), ressonância magnética nuclear (RMN) e também foram submetidas à purificação através de Isolera Biotage.

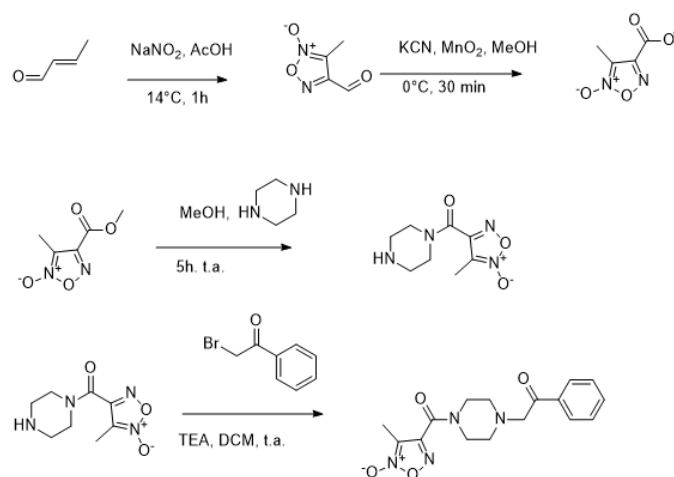


Figura 2 : Rota sintética

Resultados

A síntese foi realizada e o composto final acima mostrado foi obtido como é mostrado abaixo por estudos de RMN.

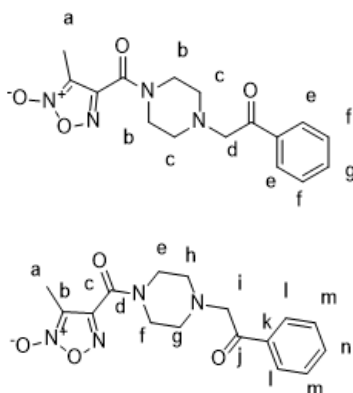


Figura 3: composto final 3-metil- 4- (4-(2-oxo-2-feniletil) piperazina - 1 -carbonil) -1,2,5- oxadiazol 2-óxido

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, σ=ppm): 7,97 (d, J=9 Hz, 2H - e), 7,59 (t, J= 7,5 Hz, 1H - g), 7,47 (t, J= 7,5 Hz, 1H - f), 5,29 (s, 2H - d), 3,91 (m, 4 h - b), 2,73 (m, 4 H - c), 2,28 (s, 3H - a)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, σ =ppm): 196,14 - j; 156,88 - d; 1151,99 - c; 136,12 - k; 133,88 - n; 129,04 - l; 128,35 - m; 113, 20 - b; 63,98 - i; 53,87 - g/h; 53,13 - g/h; 47,32 - e/f; 42,96 - e/f; 8,86 - a;

Conclusões

A partir dos RMN foi possível concluir que o composto planejado foi sintetizado, sendo que já foi enviado para testes biológicos de parasita e estudos de dinâmica molecular estão sendo realizados para entender o possível comportamento do composto sintetizado frente a cyp51.

Referências Bibliográficas

FRUTTERO, R.; et al. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 11. Methylfuroxancarbaldehydes. Journal of Heterocyclic Chemistry, v. 26, p. 1345-1347, 1989.

HERNÁNDEZ, P. et al. Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives. Bioorganic and Medicinal Chemistry, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 2158–2171, 2012.

MARTÍN-ESCOLANO, R.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVÁÑEZ-VELIZ, M.; MARTÍN-MONTES, A.; MEDINA-CARMONA, E.; PAUCAR, R.; MARÍN, C.; AZQUETA, A.; CIRAUQUI, N.; PEY, A. L. Second generation of Mannich base-type derivatives with in vivo activity against *Trypanosoma cruzi*. Journal of Medicinal Chemistry, v. 61, n. 13, p. 5643-5663, 2018.

SILVA, F. T.; FRANCO, C. H.; FAVARO, D. C.; FREITAS-JUNIOR, L. H.; MORAES, C. B.; FERREIRA, E. I. Design, synthesis and antitrypanosomal activity of some nitrofurazone 1,2,4- triazolic bioisosteric analogues. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 121, p. 553-560, 2016.