

# SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS INDÓLICOS-TIAZOLIDÍNICOS-3,5-DISSUBSTITUÍDOS COM ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA

Iris Trindade Tenório Jacob<sup>1</sup>; Maria do Carmo Alves de Lima<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas- CCB – UFPE; E-mail: iristrindadetj@hotmail.com <sup>2</sup>Docente/pesquisador do Depto de Antibióticos– CCB – UFPE. E-mail: nenalima.mariadocarmo@gmail.com

**Sumário:** De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a esquistossomose é a segunda doença de maior importância entre as parasitárias e infecciosas, logo abaixo da malária. E tem seus altos índices de prevalência em locais com baixos índices socioeconômicos e de saneamento precário. Num panorama global a esquistossomose mansônica é endêmica em cerca de 54 países distribuídos na América Latina, Caribe, África e Oriente Médio (WHO, 2008) e outros 23 países são afetados com outras espécies do *Schistosoma* (GRYSEELS, 2012). Alguns métodos preventivos podem ajudar ao combate da esquistossomose a educação sanitária e o saneamento básico são apostas base para o controle da disseminação parasitária. Já a quimioterapia utilizando o PZQ tem por objetivo a cura dos pacientes infectados. A utilização disseminada do praziquantel, (2-ciclohexilcarbonil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino-(2,1- $\alpha$ )-isoquinolin-4-ona) como único medicamento eficiente no tratamento tem levado a casos de resistências (DOENHOFF, CIOLI & UTZINGER, 2008). A busca por novas alternativas terapêuticas levam ao estudo das tiazolidinas (TZD) e de seus análogos estruturais como potenciais agentes esquistossomicida. Essas moléculas com formadas por um heterociclo pentagonal e grupamentos carbonílicos nas posições 2 e 4. Sua utilização em síntese orgânica é de grande importância, tendo em vista as diversas atividades biológicas relacionadas a seus análogos estruturais, tais como anticancerígena, anti-inflamatória, anticonvulsivante, hipoglicemiante e antiviral, antitumorais e antidiabéticos dentre outras (ROSSI & ZELNIK, 2000) e esquistossomicida (OLIVEIRA et al., 2004; PITTA et al., 2006; NEVES et al., 2010; NEVES et al., 2011; SILVA et al., 2012).

Neste trabalho descreveremos a síntese e a avaliação esquistossomicida de derivados indólicos-tiazolidínicos.

**Palavras-chave:** derivados indólicos-tiazolidínicos; *S. mansoni*.

## INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária aguda e crônica causada pelo verme trematódeo *Schistosoma mansoni*. As principais espécies que afetam os seres humanos são: *S. haematobium*, *S. japonicum* e *Schistosoma mansoni*. A infecção por esse parasita helminto ocorre em sua maioria em regiões de climas tropicais ou subtropicais, atingindo cerca de 54 países (WHO, 2010), onde o acesso a água potável e ao sistema de saneamento básico é ineficaz ou inexistente. A contaminação é dada através do contato direto com água contaminada por cercárias do *S. mansoni*. No Brasil a forma de tratamento baseia-se na quimioterapia, utilizando como fármaco de escolha o Praziquantel (PZQ) um derivado pirazinoisoquinolínico que tem uma ação eficaz frente a todas as espécies do *Schistosoma* (TALLIMA & RIDI, 2007). A utilização exclusiva do PZQ ocasionou possível resistência dos vermes ao fármaco como relatado no Senegal por (STELMA et al., 1995). Diante disto surge a necessidade da busca de novos agentes terapêuticos com maior seletividade, baixo custo de obtenção e menos efeitos tóxicos. Baseado nesse cenário, as tiazolidinas apresentam-se como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento da

parasitose. Neste estudo foram sintetizados derivados indólicos-tiazolidínicos: (GQ-83), (GQ-199) e (GQ-399) e testados quanto a sua capacidade esquistossomicida.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas a síntese dos derivados indólicos-tiazolidínicos. Por serem de difícil precipitação e purificação, as moléculas sintetizadas passaram por várias técnicas de tratamento como a cromatografia em coluna; recristalizações e lavagens com etanol. Após a síntese as moléculas foram avaliadas quanto à sua atividade biológica, para isso foram utilizados camundongos albinos suíços (*Mus musculus*) machos e fêmeas, com 30 dias de idade, fornecidos pelo Biotério do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ). A infecção foi realizada por via percutânea, utilizando para cada camundongo cerca de 120 cercárias de *S. mansoni* (Cepa LE – Belo Horizonte) oriundas de *Biomphalaria glabrata* mantidos no Departamento de Malacologia do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM). Após 60 dias, foi realizado exame parasitológico das fezes dos camundongos para avaliar a positividade da infecção. Passados 60 dias de infecção, os camundongos foram submetidos à eutanásia. Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal com cloridrato de ketamina (115 mg/Kg) associada a cloridrato de xilasina (10 mg/Kg). Após anestesia, os animais foram submetidos à perfusão do sistema porta hepático para retirada dos vermes, os quais foram separados em placas de Petri contendo meio RPMI completo. Os parasitos foram removidos dos camundongos infectados com alta carga parasitária através da perfusão do sistema porta-hepático, os vermes adultos foram transferidos para placas de cultura de tecidos contendo 2 mL de meio. Para cada concentração testada, três poços foram utilizados, sendo que cada poço recebeu quatro vermes, e em seguida foram incubados a 37°C, em atmosfera úmida contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Após um período de 2 horas de adaptação ao meio, os derivados indólicos-tiazolidínicos foram adicionados nas concentrações de 100 µg/mL, 80 µg/mL, 40 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL e 5 µg/mL. O praziquantel foi utilizado na dose de 3 µg/mL. Essas foram as concentrações preconizadas de screening dos compostos. Os parasitos foram mantidos em cultura por 6 dias sendo monitorados a cada 24 horas para avaliação da atividade motora e da taxa de mortalidade.

### RESULTADOS

Na tabela 1 encontram-se as características físico-químicas dos derivados indólicos tiazolidínicos (GPIT). Para formação dos compostos finais, a reação de condensação que permite a formação da dupla exocíclica no núcleo tiazolidinônico a partir do éster de Cope ocorre através do seguinte mecanismo reacional: observa-se a formação de um carbânion na posição 5 da tiazolidina-2,4-diona *N*-alquilada, seguido de um ataque ao carbono β do éster cianocinâmico através de uma reação de adição de Michael, conduzindo aos derivados indólicos tiazolidínicos (MOURÃO et al., 2005).

Tabela 1. Dados físico-químicos dos derivados indólicos-tiazolidínicos.

| Composto    | Ponto de Fusão<br>(° C) | Rendimento<br>(%) | Rf<br>( <i>n</i> -Hex/AcOEt 6:4) |
|-------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------|
| LPSF/GQ-83  | 239-241                 | 45                | 0,68                             |
| LPSF/GQ-399 | 244-246                 | 51                | 0,54                             |
| LPSF/GQ-199 | 245-247                 | 56                | 0,64                             |

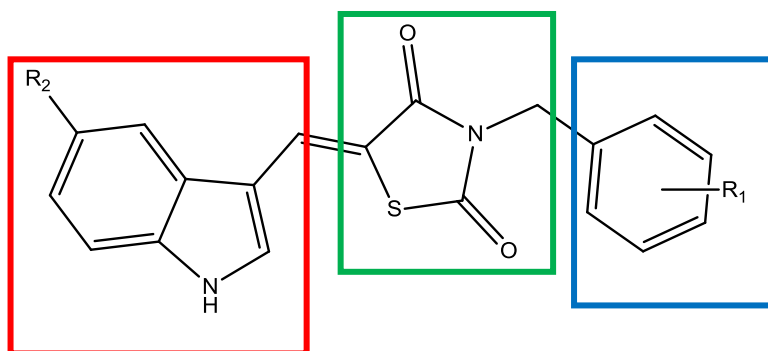
indólic  
quando

referência utilizada no tratamento da parasitose, o praziquantel.

vados  
tóxico  
to de

## DISCUSSÃO

Durante todo o período de observação de 144 horas, todos os vermes adultos *S. mansoni* incubados na ausência de qualquer fármaco (grupo controle negativo) exibiu movimento ondulatório e peristáltico característico ao longo do eixo do corpo, com aderência ocasional no fundo da placa de cultura, através da ventosa ventral (pontuação 3). Em contraste, os vermes expostos à droga esquistossomicida de escolha, praziquantel (grupo controle positivo) apresentaram contração muscular imediatamente após a administração de praziquantel. Depois de 24 horas de tratamento com praziquantel, 100% dos vermes morreram (pontuação 0). Dos Três compostos avaliados foi possível observar apenas a alteração na motilidade dos parasitos e baixa ou nenhuma mortalidade, exceto o GQ-83, o qual provocou 83,33% de mortalidade após 144 horas de observação. A mortalidade causada por esses compostos possuíram como característica comum a contração espiralada dos parasitos associada ao escurecimento do tegumento dos mesmos. A alta taxa de mortalidade observada pelos compostos avaliados neste estudo pode ser justificada pela presença dos anéis indólico e tiazolidínico em suas estruturas.



Os novos derivados indólicos-tiazolidínicos se constituem de três porções distintas as quais possuem importâncias que quando associadas resultam em propriedades biológicas de grande interesse para a pesquisa científica.

## CONCLUSÕES

Foram sintetizados derivados indólicos-tiazolidínicos. Os compostos foram obtidos com rendimentos que se apresentam dentro do previsto para rota sintética utilizada:

- ✓ 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-tiazolidin-2,4-diona (GQ-83)
- ✓ 3-(2,6-diflúor-benzil)-5-(1*H*-indol-3-ilmetileno)-tiazolidin-2,4-diona (GQ-199)
- ✓ 3-(2-cloro-6-flúor-benzil)-5-(5-bromo-1*H*-indol-3-ilmetileno)-tiazolidin-2,4-diona (GQ-399)

Nos ensaios de citotoxicidade, todos os compostos se mostraram ser menos citotóxicos quando comparados ao padrão citotóxico (violeta de genciana) e ao composto padrão utilizado no tratamento da parasitose (praziquantel), o que viabiliza o prosseguimento dos estudos de todos os compostos

## AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científica e Tecnológica (CNPq) pelo suporte financeiro. À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo Alves de Lima (Nena) e a todos que fazem parte do Laboratório de Química e Inovação Terapêutica – LQIT.

## REFERÊNCIAS

DOENHOFF M.J., CIOLI D., UTZINGER J. Praziquantel: mechanism of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 21, p. 659-667, 2008.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 26, p. 383-97, 2012.

MOURÃO, et al., 2005 Synthesis and Biological Activity of Novel Acridinylidene and Benzylidene thiazolidinediones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1129–1133.

NEVES, J.K.A.L. ET AL. Biological and immunological activity of new imidazolidines against adult worms of *Schistosoma mansoni*. *Parasitology Research*, v. 107, p. 531–538, 2010.

NEVES, J.K.A.L. ET AL. Antischistosomal action of thioxo-imidazolidine compounds: An ultrastructural and cytotoxicity study. *Experimental Parasitology*, v. 128, p. 82–90, 2011.

OLIVEIRA, S.M. ET AL. A Resposta do *Schistosoma mansoni* Mantido In Vitro frente a Derivados Imidazolidinônicos. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v. 23, n. 3, p. 343-8, 2004.

PITTA, M.G.R. ET AL. New imidazolidinic bioisosters: potential candidates for antischistosomal drugs. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, p. 313-316, 2006.

ROSSI, M. H.; Zelnik, R.; Contribuição à química das imidazolidinadionas: Síntese e ciclanilideno-hidantoínas. *Arquivos Instituto Biológico*, v. 67, n. 1, [não paginado], 2000.

SILVA, A.L. Potencial terapêutico de novos fármacos na avaliação da atividade esquistossomicida. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. 2010.

STELMA, F.F.; SALL, S.; DAFF, B. Oxamniquine cures *Schistosoma mansoni* infection in a focus in which cure rates with praziquantel are unusually low. *Journal of Infectology Disease*, v. 176, p. 304-307, 1997.

TALLIMA. H.; RIDI. R; Praziquantel binds *Schistosoma mansoni* adult worm actin *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29: 570-575, 2007.

WHO. World Health Organization, 2015. Disponível em:<  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>> Acessado em: 03 ago 2015.

WHO. World Health Organization. The social context of Schistosomiasis and its control. Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), 2008.