



II Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE NOVOS DERIVADOS HÍBRIDOS ISOXAZOLINA AZA-BICÍCLICA / 5-NITRO-2-TIOFENO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

Ryan de Lima Silva¹; Pedro Henrique Pereira Palmeira¹; César Augusto Costa Forti¹; Jackson Roberto da Silva¹; Iuri Barbosa de Moraes¹; Antônio Rodolfo de Faria¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Síntese Orgânica aplicada a Fármacos, LASOF; Recife/PE

Email do autor principal: ryan.lsilva@ufpe.br

INTRODUÇÃO: A Doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é um problema de saúde pública, manifestando-se em duas fases: aguda e crônica. O tratamento antichagásico se baseia no uso do benznidazol ou do nifurtimox, fármacos que apresentam eficácia significativa restrita à fase aguda, além de estarem associados a efeitos colaterais que prejudicam a adesão à terapia. Dessa forma, reforça-se a importância do desenvolvimento de novos fármacos mais seguros e eficazes em ambas as fases da doença e efetivos contra cepas resistentes. Nesse contexto, a hibridização molecular revelou ser uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novas moléculas com diferentes núcleos bioativos condensados, objetivando obter sinergismo terapêutico. Para este estudo, foram selecionados os núcleos isoxazolina aza-bicíclica e 5-nitro-2-tiofeno, devido ao potencial efeito antichagásico observado para ambos. Com isso, espera-se obter híbridos que atuem por diferentes mecanismos de ação em ambas as fases, visando aumentar a eficácia terapêutica. **OBJETIVOS:** Sintetizar e caracterizar uma nova série de hidrazonas híbridas com núcleos isoxazolina aza-bicíclica condensada a um núcleo 5-nitro-2-tiofeno, com a finalidade de desenvolver candidatos a fármacos seguros e mais eficazes contra o *T. cruzi*. **MATERIAL E MÉTODOS:** A rota sintética iniciou-se com a oxidação da pirrolidina, gerando o trímero da 1-pirrolina, seguida da acilação com o cloreto de p-clorobenzoíla para obtenção do *N*-(4-clorobenzoil)-2-pirrolina (enamida). Posteriormente, foi realizada a cicloadição 1,3-dipolar com o *N*-óxido de nitrila derivado do clorooxiimidoacetato de etila, formando o cicloaduto isoxazolina aza-bicíclica. Este foi convertido à hidrazida isoxazolina aza-bicíclica, após reação com hidrazina. Para a etapa final de condensação, empregou-se o 5-nitro-2-tiofenocarboxaldeído e a hidrazida a um meio ácido de THF à temperatura ambiente. Os compostos obtidos foram identificados por cromatografia em camada delgada e purificados por métodos de cromatografia em coluna, filtração à vácuo e centrifugação com etanol absoluto. Ademais, foram aplicados ensaios preliminares de IVFT-ATR e análise no fusiômetro ao produto final. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Na rota sintética foram obtidos 668,2 mg de enamida pura (11% de rendimento), os quais foram utilizados para a síntese de 893,5 mg de cicloaduto isoxazolíneo (86% de rendimento). Toda a massa do cicloaduto foi utilizada para obtenção de 433,2 mg de





hidrazida (51% de rendimento). Após a condensação dos núcleos, obteve-se um sólido alaranjado, o qual foi submetido a purificação e análise prévia. No fusiômetro, observou-se escurecimento da amostra e ausência de fusão definida durante o aquecimento em torno de 170 °C, sugerindo decomposição térmica, que ainda será confirmada com técnicas termoanalíticas adequadas. Na IVFT-ATR, foram identificados grupos funcionais compatíveis com a estrutura proposta. A amostra obtida ainda será submetida a caracterização e elucidação estrutural por RMN e outros ensaios. **CONCLUSÃO:** A rota sintética permitiu a obtenção de um produto compatível ao derivado proposto, embora ainda haja necessidade de realização de análises adicionais e otimização em etapas pontuais. A reação de condensação resultou em um sólido alaranjado, que após caracterização e elucidação completa, será submetido aos testes biológicos para avaliação da eficácia contra o *T. cruzi*, para confirmação do potencial como candidato a fármaco antichagásico.

PALAVRAS-CHAVE: Hibridização molecular. Fármacos antichagásicos. Novas moléculas.

ÁREA TEMÁTICA: Ciências Químicas e Análises Farmacêuticas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

MOTA, F. V. N.; ARAÚJO NETA, M. S. de; SOUZA FRANCO, E. de; BASTOS, I. V. G. A.; ARAÚJO, L. C. C. de; SILVA, S. C. da; OLIVEIRA, T. B. de; SOUZA, E. K.; ALMEIDA, V. M. de; XIMENES, R. M.; SOUSA MAIA, M. B. de; MENDONÇA JUNIOR, F. J. B.; MARCHAND, P.; FARIA, A. R. de; SILVA, T. G. da. Evaluation of anti-inflammatory activity and molecular docking study of new aza-bicyclic isoxazoline acylhydrazone derivatives. *MedChemComm*, Cambridge, v. 10, p. 1916-1925, 2019.

ÁLVAREZ, G.; PERDOMO, C.; CORONEL, C.; AGUILERA, E.; VARELA, J.; APARICIO, G.; ZOLESSI, F. R.; CABRERA, N.; VEGA, C.; ROLÓN, M.; ARIAS, A. R.; PÉREZ-MONTFORT, R.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Multi-anti-parasitic activity of arylidene ketones and thiazolidene hydrazines against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. *Molecules*, Basel, v. 22, n. 5, art. 709, 2017.

URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, Amsterdam, v. 19, n. 11, p. 495-501, 2003.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 104, supl. 1, p. 31-40, 2009.

ALMEIDA, G. C. de. *Síntese e avaliação preliminar da atividade antimicrobiana e antichagásica de novas isoxazolil-aril-semicarbazonas, tiossemicarbazonas e isoxazolil-nitrofurfuril-hidrazonas*. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

