

# ESTUDO DA AÇÃO BIOLÓGICA DE PALADACICLOS DERIVADOS DO BENZNIDAZOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

Francisco Reginaldo de Lima<sup>1</sup>; Daniel Moreno Garcia<sup>2</sup>; Aline Alexandrino Antunes<sup>3</sup>; Antônio Carlos Fávero Caires<sup>4</sup>

Estudante do Curso de Bacharelado em Química; e-mail: phrancis.lima@gmail.com<sup>1</sup>

Estudante do Curso de Mestrado em Biotecnologia; e-mail: daniem-g@hotmail.com<sup>2</sup>

Estudante do Curso de Mestrado em Biotecnologia; e-mail: alexandrinoaa@gmail.com<sup>3</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: caires@umc.br<sup>4</sup>

**Área do Conhecimento:** Compostos Organometálicos

**Palavras-chave:** Ciclopaladados; Benznidazol; Doença de Chagas; Complexos organometálicos.

## INTRODUÇÃO

A Tripanossomíase Americana, ou como é mais comumente conhecida, Doença de Chagas, afeta cerca de 18 milhões de pessoas, ocorre por toda a América Latina, no sul dos Estados Unidos até a Patagônia, causa aproximadamente cerca de 50.000 mortes por ano, 120 milhões de pessoas vivem em regiões de risco de contaminação, e a cada ano, são registrados cerca de 300 mil novos casos de infectados. Outro fator preocupante está relacionado com a imigração internacional de infectados sem consciência de serem portadores, pois existe a possibilidade de contaminação via transfusão sanguínea, transplantes de órgãos e, como não há um controle sobre a infecção em países cujo vetor, *Triatoma* sp., não é nativo, a contaminação ocorre por falta de testes clínicos preventivos (ADLEY, A.N. LIMA, 2010; ALISSON L. MATSUO, *et al*, 2010).

A Doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, e seu tratamento etiológico atualmente é realizado com o fármaco Benznidazol, que, quando criado na década de 1970, apresentou boa perspectiva para o tratamento da fase aguda da doença, porém, está longe de ser considerado um fármaco ideal, já que não é ativo na fase crônica da doença de Chagas. Segundo os dados da FIOCRUZ, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil, o Benznidazol é o único quimioterápico liberado no país desde a década de 1980, e também é o único fármaco liberado na Argentina, Chile e Uruguai para o combate ao *T.cruzi*. Esta droga, além de não ser capaz de curar a doença, causa como efeitos colaterais: manifestações de hipersensibilidade; depressão da medula óssea; e polineuropatia periférica. Faz-se então evidente a criação de novas alternativas terapêuticas no combate ao agente etiológico da doença (DIAS, L.C; DESSOY, *et al*, 2009; FIOCRUZ, 2011).

Nosso grupo de pesquisas vem trabalhando com complexos Ciclopaladados que possuem atividade antitumoral, sendo potentes inibidores enzimáticos. Segundo recente trabalho publicado no *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2010), esta classe de compostos, mais especificamente o composto "7a", mostrou ter um excelente potencial anti-chagásico, sendo 340 vezes mais citotóxico para o parasita do que para células de mamíferos, e muito mais seletivo que o Benznidazol, em experimentos "in vivo" e "in vitro". Diante deste fato, e da possibilidade de se utilizar o Benznidazol como agente de ciclometalação para a criação de uma nova droga análoga ao composto "7a", este trabalho visa a obtenção de novos compostos paladaciclos, derivados do Benznidazol, com possível ação anti-chagásica, que sejam ainda mais eficazes no tratamento da doença (ALISSON L. MATSUO, *et al*, 2010).

## OBJETIVOS

Sintetizar e caracterizar novos complexos paladaciclos derivados do Benznidazol e avaliar a ação anti-chagásica destes complexos.

## METODOLOGIA

Neste estudo, utilizamos como agente de ciclometalação o Benznidazol, único fármaco até então utilizado em nosso país para o tratamento etiológico da doença. O Benznidazol utilizado nos foi concedido por nossos colaboradores da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e estes, o receberam como doação do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), em sua condição de máxima pureza. Os sais de paládio e de lítio foram adquiridos da Sigma Aldrich. O trabalho foi conduzido empregando-se técnicas de Schlenk para a manipulação de reagentes e produtos de reação em atmosfera livre da presença de oxigênio e umidade.

Os produtos sintetizados neste estudo foram caracterizados por técnicas de Espectroscopia vibracional na região do infravermelho, Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (R,M,N), Análise elementar (%C, H, N) e estudos de Pontos de fusão. Testes “in vivo” e “in vitro” para avaliar, a ação e a eficiência anti-chagásica dos complexos, foram realizados em cooperação científica com o grupo do Prof. Dr. Sérgio Schenkman do departamento de parasitologia da UNIFESP.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Complexo RcPd:**  $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}- \text{N-benzyl-2-nitroimidazol acetamida})\text{Cl}]_2$ . *P.M.:* 801,8. *Análise elementar*, encontrado % (calculado):  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{Pd}_2$ ; C, 40,42 (35,93); H, 3,7 (2,76); N, 15,42 (13,97). *IV*( $\text{cm}^{-1}$ , *KBr*): 3300 (v N-H); 1661 (v C=O); 1536 e 1336 (v NO<sub>2</sub>); 743 (v Pd-C). *RMN* <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm,  $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 7,47- 7,62 (d.d, prótons imidazol); 7,22 – 7,33(m, prótons Aromáticos); 4,44(d, 2H, □□ CH<sub>2</sub>); 5,38(s, 2H, □□ CH<sub>2</sub>) *P.F.:* >218,5°C. *Rendimento:* aproximadamente 60%.

O complexo orto-paladaciclo  $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N}- \text{N-benzyl-2-nitroimidazol acetamida})\text{Cl}]_2$  obtido através reação de ciclometalação entre o agente de ciclometalação N-benzyl-2-nitroimidazol acetamida e o sal de paládio  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ , tem como característica ser um pó fino, de cor amarelo claro. Os resultados obtidos através da espectroscopia de Infravermelho demonstraram sinais característicos referentes ao modo normal de vibração dos grupos C=O (1661  $\text{cm}^{-1}$ ), NO<sub>2</sub> (banda forte de absorção em 1536,97  $\text{cm}^{-1}$  e banda um pouco mais fraca de absorção em 1336  $\text{cm}^{-1}$ ) que se mantiveram sem alteração, demonstrando a presença do agente de ciclometalação benznidazol. A formação da ligação Pd-C do carbono orto do anel benzênico do benznidazol nos fica evidenciada pela presença de uma banda fraca de absorção em 743  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao modo normal de vibração v Pd-C sendo que a ligação Pd-NH fica evidenciada pelo deslocamento da banda de forte absorção em 3272,65  $\text{cm}^{-1}$  referente ao modo normal de vibração v C-N presente no benznidazol, para a região de 3300  $\text{cm}^{-1}$  ocasionado pela ligação Pd-N.

A caracterização por RMN <sup>1</sup>H, na faixa vibracional de 7,47 à 7,62 ppm, aos quais foram atribuídos os sinais correspondentes aos prótons do anel imidazol, presentes na estrutura do agente de ciclometalação. O anel imidazol é um exemplo de heterocíclico nitrogenado de cinco membros cuja estrutura é formalmente comparada ao pirrol e a piridina em função de seus dois nitrogênios, cada um análogo ao nitrogênio destes outros dois heterocíclicos. Com isso, um nitrogênio possui seu par de elétrons não ligantes dispostos em um orbital do tipo  $sp^2$ , ao passo que o outro nitrogênio dispõe seu par de elétrons não ligantes em um orbital do tipo  $p$ , e somados com os elétrons dos

carbonos na estrutura do anel, distribuídos em orbitais do tipo *p*, este heterocíclico de cinco membros atinge o sexteto aromático<sup>6</sup>. Como a estrutura do anel imidazol apresenta propriedades aromáticas, sua região vibracional está compreendida dentro da faixa vibracional de estruturas com tal propriedade.

Os baixos rendimentos para as sínteses do complexo [Pd<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>, N- N-benzyl-2-nitroimidazol acetamida)<sub>2</sub>(μ-dppe)Cl<sub>2</sub>], dominado por nós como composto RcE11, tem dificultado sua caracterização, embora nos seja claro se tratar de um composto com propriedades diferentes de todos os reagentes envolvidos em sua formação. Testes biológicos “in vitro” e in vivo” realizados em cooperação científica com o grupo do Prof. Dr. Sérgio Schenkman do departamento de parasitologia da UNIFESP, demonstraram que ambos os compostos possuem ação anti-chagásica mais eficaz do que o benzimidazol.

## CONCLUSÕES

A combinação de técnicas de caracterização apresentou resultados que indicam o sucesso das sínteses para os novos complexos propostos no princípio desta pesquisa. A avaliação dos testes biológicos para as novas drogas, embora tenham apresentado resultados animadores, diferem do comportamento esperado para estes. Com isto, nos fica evidente que o estudo mais detalhado dos mecanismos de ação dos complexos fosfínicos de paládio, para o tratamento etiológico da Doença de Chagas deve ser estudado com mais detalhes, para que possamos compreender melhor suas vias de ação, mas este trabalho evidencia também, a eficácia de tais complexos, indicando que a síntese planejada de complexos fosfínicos de paládio, poderá gerar fortes candidatos para a criação de quimioterápicos capazes de curar definitivamente os portadores desta doença. Compreender o mecanismo de ação destas drogas, que até então, de acordo com resultados preliminares, se mostram muito mais eficientes do que o benzimidazol, pode ser então o próximo marco no tratamento desta doença parasitária.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adley, A.N. Lima; Jos' E, L. Soares Sobrinho; Jeckson L. Silva, Roberto, A.C. Corrêa Júnior; Magaly, A.M. Lyra; Fabiana, L.A Santos; Boaz G. Oliveira; Marcelo, Z. Hernandez; Larissa, A. Rolim; Pedro J. Rolim Neto. The Use of Solid Dispersion Systems in hydrophilic Carriers to Increase Benzimidazole Solubility. 2010, Journal of Pharmaceutical Sciences, publicado na biblioteca on-line Wiley (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.22436.

Alisson L. Matsuo, Luis S. Silva, Ana C. Torrecilhas, Bruno S. Pascoalino, Thiago C. Ramos, Elaine G. Rodrigues, Sergio Schenkman<sup>1</sup>, Antonio C. F. Caires, Luiz R. Travassos, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC), 2010 (in-press).

Dias, L.C; Dessoy, M.A. Quimioterapia da doença de Chagas: Estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. 2009, Química Nova, Vol. 32 No. 9, 2444-2457

Ministério da Saúde FIOCRUZ. Home Page. Disponível em:  
<http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=37> Acessado em:  
22/01/2011, 20:00