

- ² Lemma, Akilu "Moluscicidal and other Economic. Potentials of Endod. In Plants: The Potentials for Extracting Protein, Medicines, and Other Useful Chemicals – Workshop Proceedings" Washington, D.C. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Ota -BP-F-23 September (1983).
- ³ Martius, C.F.P. et Eichler, A.G., "Flora brasiliensis". Mönaco, Lipsiae & F. Heischer, 1840, Vol. I-XL.
- ⁴ M.Z.B. Bezerra, "Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste". *Croton* sp-09, *Sclerolobium*

aureum Benth e *Sclerolobium paniculatum* Vog", Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, (1984).

- ⁵ Penfold, A.R. and Simonsen, J.L., Proc. Roy Soc., 66 332 (1932).
- ⁶ Rouquayrol, M.Z., Malek, E.A., Craveiro, A.A., Bezerra, M.Z.B. and Machado, M.I.L., Malacol. Bull. 1, 67 (1983).
- ⁷ Stoessl, A., Stothers, J.B. and Ward, E.W.B., Can. J. Chem., 53, 3351 (1975).

ARTIGO

FILARIOSE – ENDEMIA À BUSCA DE EFICIENTES QUIMIOTERÁPICOS

Nilo Duarte Doria e Therezinha C.B. Tomassini

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais – Universidade Federal do Rio de Janeiro; Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Cidade Universitária; 21941 – Rio de Janeiro (RJ)

Cópia revisada e recebida em 01/09/86

INTRODUÇÃO

A filariose, endemia em plena expansão, cuja fase crônica é reconhecida por elefantíase, é causada por helmintos da família Filaridae. Segundo dados recentes dos Boletins da O.M.S., 250 milhões de indivíduos sofrem de filariose¹, tomando-se freqüentemente improdutivos e marginalizados na sociedade. Embora as estatísticas no Brasil sejam incompletas, é necessário uma ação intensa, enérgica e imediata, para atender ao clamor Médico-Sanitarista diante da grave situação existente.

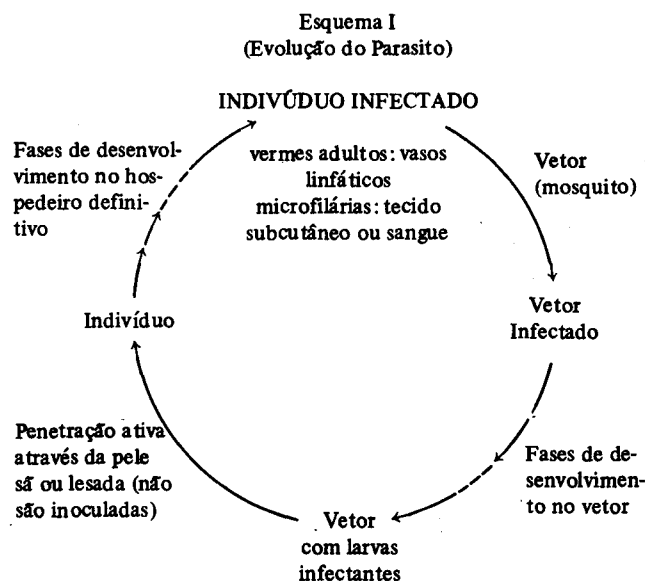
Os vermes filariais ocorrem preponderantemente na Índia, Indonésia, África, América Central, Antilhas, Venezuela, Colômbia e Brasil.

O ciclo evolutivo dos vermes filariais é heteroxênico (incluindo hospedeiros: intermediários e definitivo) e pode ser generalizado para diferentes espécies da seguinte maneira (Esquema I).

Através do organograma acima é possível inferir-se duas rotas ou vias principais para erradicação da filariose. Uma a nível de hospedeiro intermediário; interrompendo o ciclo através de eliminação do mosquito vetor (ação sanitária)²; outra a nível do hospedeiro definitivo, pela extinção do reservatório de vermes nos indivíduos com a quimioterapia em massa, através de medicamentos eficazes³⁻⁷.

Das espécies que por sua acentuada patogenocidade atacam o homem destacam-se: *Wuchereria bancrofti*; *Onchocerca volvulus* e *Brugia malayi*.

Trabalhos voltados para os aspectos imunológicos vem sendo efetuados intensamente por Ottesen e cols³. Não só no sentido de estabelecer uma imunodiagnose, mas também, com a finalidade de produzir vacinas que possam apresentar imunoproteção^{6,7}.

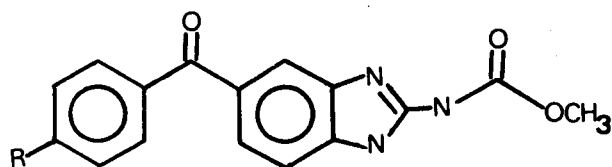


QUIMIOTERAPIA

Até o momento, não existe quimioterápico específico contra filariose, nem medicação "ideal"⁸ que atenda satisfatoriamente o controle e a erradicação das microfilárias ou vermes adultos⁹.

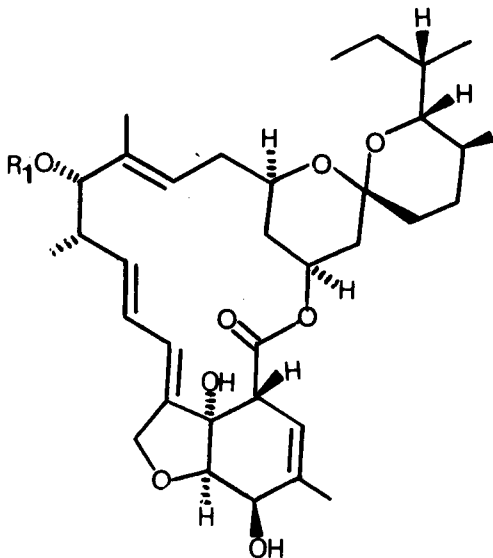
Dos medicamentos mais utilizados atualmente pela medicina na erradicação destacam-se aqueles dos grupos: benzimidazolmebendazola (I); piperazinas – citrato de dietilcarbamazina (II DEC); macrolídeos – Ivermectina (III); nitrofuranos – furazolidona (IV e sumarina (V)^{10,11,12}. Todos eles entretanto apresentam efeitos colaterais indesejáveis.

Benzimidazol



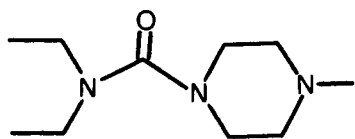
R = H-mebendazola (I)
R = F-flubendazola (Ia)

Macrolídeo



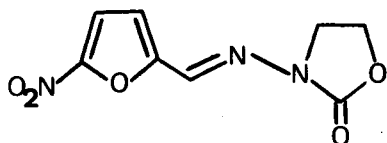
Invermectina (III)
R₁ = dissacarídeo

Piperazina



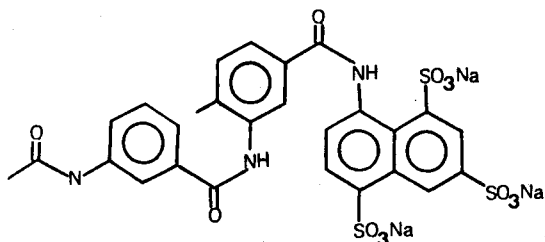
DEC (II)

Nitrofurana

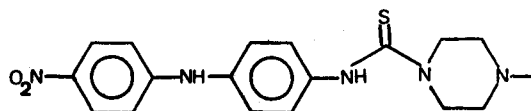


Furozolidona (IV)

Ureileno-sulfonato

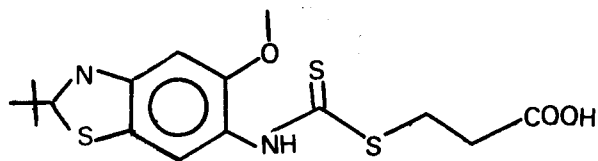


Suramina (V)



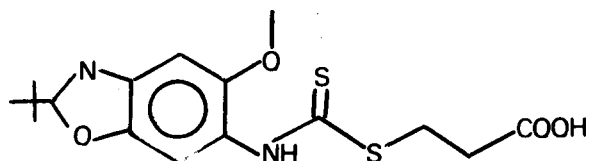
bioisósteros do amoscato

CGP 6140



bioisósteros benzotiazola

CGP 20376



bioisósteros benzoxaxola

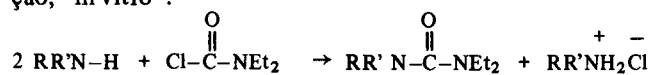
CGP 24914

(Produtos em teste clínico-Ciba-Geigy)

A indústria química Ciba-Geigy da Suíça desenvolvendo, no momento, um programa sintético buscando a preparação de quimioterápicos eficazes, já obteve alguns derivados que mostraram-se promissores contra *B. malayi*.

Com base nos dados acima expostos, decidimos iniciar um projeto de pesquisa, visando a obtenção de derivados do DEC como bioisósteros da série piperazina, além de explorar a preparação de compostos enamínônicos, que são considerados fontes de pró-fármaco pelo fato de apresentarem versatilidade química e labilidade medicamentosa comprovada.

Através das reações de carbamilação (equação 1)¹⁴ com morfolina, tiomorfolina e anilina obtemos os produtos (VII), (VIII) e (IX) dos quais a dietil carbamil morfolina (VII), inibe as microfilárias em 100% após 1 minuto de reação, "in vitro".



Equação 1

aminas utilizadas:

- (VII) morfolina
- (VIII) tiomorfolina
- (IX) anilina

As novas substâncias obtidas foram caracterizadas por Ultravioleta, Infravermelho, Massas e RMN ¹H, ¹³C.

CONCLUSÕES

Exploramos a química de enamionas com base nos seguintes pressupostos:

- 1 - O nível de disponibilidade de elétrons destes compostos deve interferir na atuação sobre microfilárias, já que o N→O principal metabólito do DEC¹³, mostrou-se interveniente na interrupção do ciclo do parasito.
- 2 - As aminocetonas são substâncias cujos caracteres funcionais e estruturais tem possibilidade de propiciar ação sobre o potencial redox, competindo com as amino oxidases de funções mistas (MFAO), enzimas estas essenciais nos processos gerais de oxidação junto ao citocromo P₄₅₀ nas células microsomiais hepáticas.
- 3 - Sendo as cetoenaminas ministradas sob a forma de medicamento de liberação lenta podem minimizar a reação alérgica de Mazzotti, como elemento detoxicante, contribuindo como real agente de detoxicação e eliminação do parasito.

EXPERIMENTAL

Reação de carbamilação: 0,5 mmoles da amina correspondente são dissolvidos em aproximadamente 15 ml de éter etílico seco. A solução é colocada em banho de gelo-água adicionando-se então 0,25 mmoles de cloreto de dietilcarbamil. O término da reação é estimado por ccf (sílica-I) e o produto isolado por filtração (sal da amina) e evaporação do filtrato etéreo.

VII) N-dietilcarbamilmorfolina

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ciclohexano}}$: 234nm

I.V.: 1639 cm⁻¹ (ν C=O)

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, TMS): δ 3,68 (4H, s.t.); 3,25 (8H, s.m.) e 1,14 (6H, s.t.) respectivamente para (CH₂-O₂), (CH₂-N) e (CH₃).

RMN¹³C (25,2 MHz, CDCl₃, TMS): δ 164,2 (s.s.) (C=O); 5,66 (s.t.) (CH₂-O); 47,7 (s.t.) (CH₂-N) e 13,2 (s.q.) (CH₃).

E.M. (70 eV); 186 m/z (M⁺)

VIII) N-dietilcarbamiltiomorfolina

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 230 nm

I.V.: 1653 cm⁻¹ (ν C=O)

RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃, TMS): δ 3,40 (4H, s.m.); 3,06 (4H, s.q.); 2,55 (4H, s.m.) e 1,06 (6H, s.t.)

E.M. (70 eV): 202 m/z (M⁺)

IX) N-dietilcarbamilanilina

U.V.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 228 nm

I.V.: 1470 cm⁻¹ (ν C=O)

RMN ¹H (60MHz, CDCl₃, TMS): δ ~ 6,9 (5H, s.m.); 3,33 (5H, s.m. D₂O → 4H, s.q.) e 1,17 (6H, s.t.)

E.M. 192 m/z (M⁺)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. João Hollanda do Departamento de Parasitologia da UFRJ pelos testes efetuados, e as Instituições FINEP, CNPq e CEPG-UFRJ, pelo apoio financeiro prestado.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Di Grove, *Rev. Infect. Dis.*, (1983), 5, 933.
- ² Southgate, B.A., *Trans. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.* (1984) 78, 19.
- ³ Ottesen, E.A.; Weller, P.F.; Lunde, M.N. e Hussain, R. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1982), 31, 953.
- ⁴ Piessens, W.F.; Palmieri, J.R.; Korman, I.; Dennis, D.T.; Carney, W.P. *New Engl. J. of Medicine* (1982), 307, 144.
- ⁵ Subrahmanyam, D.; Mehta, K.; Nelson, D.S.; Rao, Y.V.B.G.; Rao, C.K. *J. Clinical Microb.* (1978), 8, 228.
- ⁶ McGreevy, P.B.; Ratiwayanto, S.; Tuti, S.; McGreevy, M.M.; Dennis, D.T. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (1980), 29, 553.
- ⁷ Goodwin, L.G. *Transc. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.* (1984), 78, 1.
- ⁸ Findlay, G.M. *Recent Adv. Chem.* (1970), vol. 1, 3rd ed., London, Churchill, 95.
- ⁹ Blair, L.S.; Malatesta, M.S.P.; Ewancin, D.V. *Am. J. Vet. Res.* (1983), 44(3), 475.
- ¹⁰ Jensen, N.P.; Friedman, J.J.; Kropp, H.; Kahan, F.M. *J. Med. Chem.* (1980), 23, 6.
- ¹¹ Pitman, I.H. *Med. Res. Reviews* (1981), 1 (2), 189.
- ¹² Edwards, G.; Ward, S.A.; Breckenridge, A.H.; Orne, M.L'e, *Xenobiotica* (1981), 11, 281.
- ¹³ Rose, J.; Castagnoli Jr., N. *Med. Res. Reviews* (1983), 3(1), 73, e referências neste artigo contidas.
- ¹⁴ Sturm, P.A.; Cory, M.; Henry, D.W. *J. Med. Chem.* (1977), 20(10), 1333.