

**Diseño, síntesis y evaluación  
de tiosemicarbazonas y  
tiadiazolinas como  
inhibidores de cruzipaína**

Dr. Farm. Gabriel Jasinski

Cátedra de Química Medicinal

**Introducción / Antecedentes**

La enzima cruzipaína (CZP) resulta esencial para el parásito *T. cruzi*. Por ello, el diseño de inhibidores de CZP es de importancia estratégica para el desarrollo de nuevos fármacos antichagásicos.

En este contexto, las tiosemicarbazonas (TSCs) resultan inhibidores interesantes, dada su demostrada potencia *in vitro*, su accesibilidad sintética y su capacidad para actuar como fuente de una amplia variedad de derivados potencialmente bioactivos.

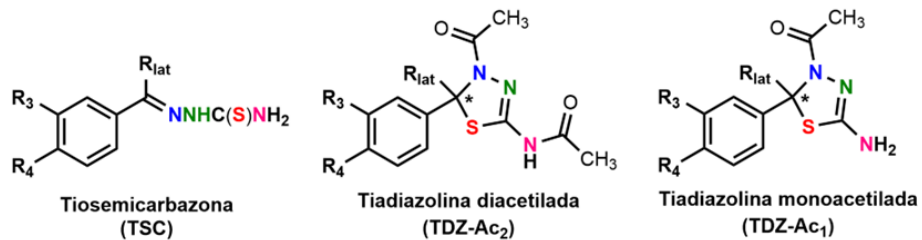
## Objetivos

- Diseñar y evaluar nuevas TSCs con potencial acción *in vitro* sobre CZP.
- Explorar la actividad de tiadiazolinas (TDZs) derivadas de TSCs sobre CZP.

## Metodología

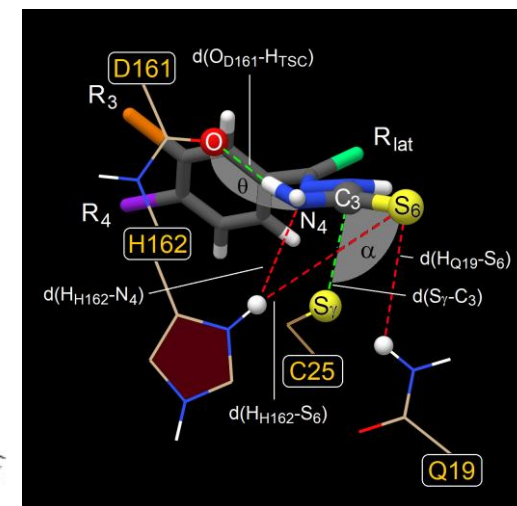
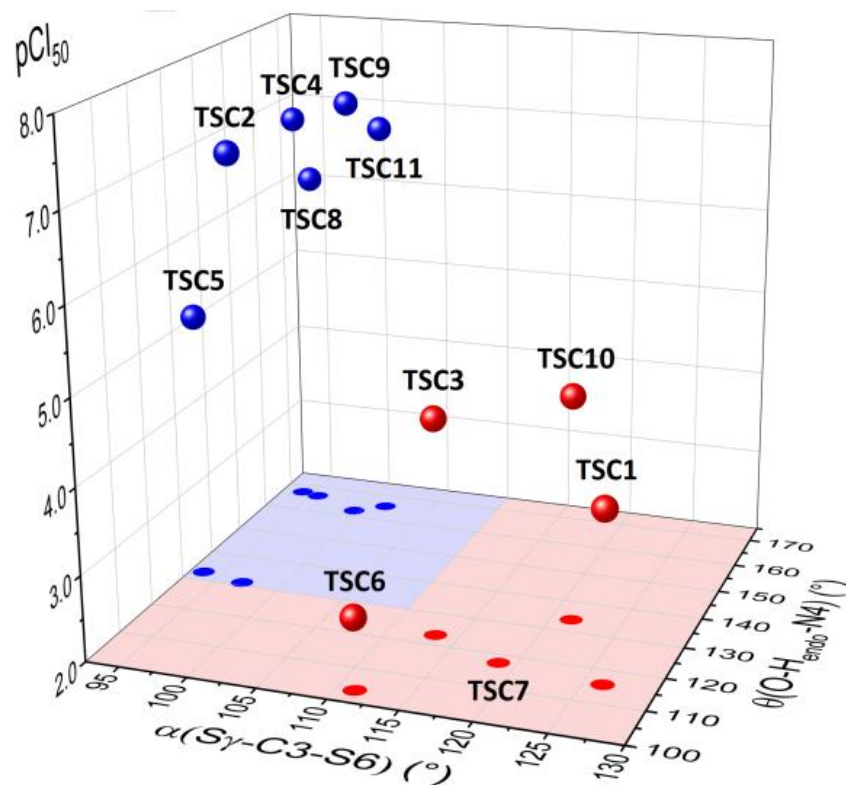
- El diseño de nuevas TSCs se realiza en base al desarrollo de modelos QSAR, análisis de información cristalográfica y métodos de simulación computacional (*docking* molecular + ONIOM QM/QM).
- Las TDZs estudiadas se obtienen por heterociclación directa de TSCs.
- Todos los compuestos son evaluados *in vitro* frente a CZP aislada de epimastigotes de *T.cruzi*.

# Resultados



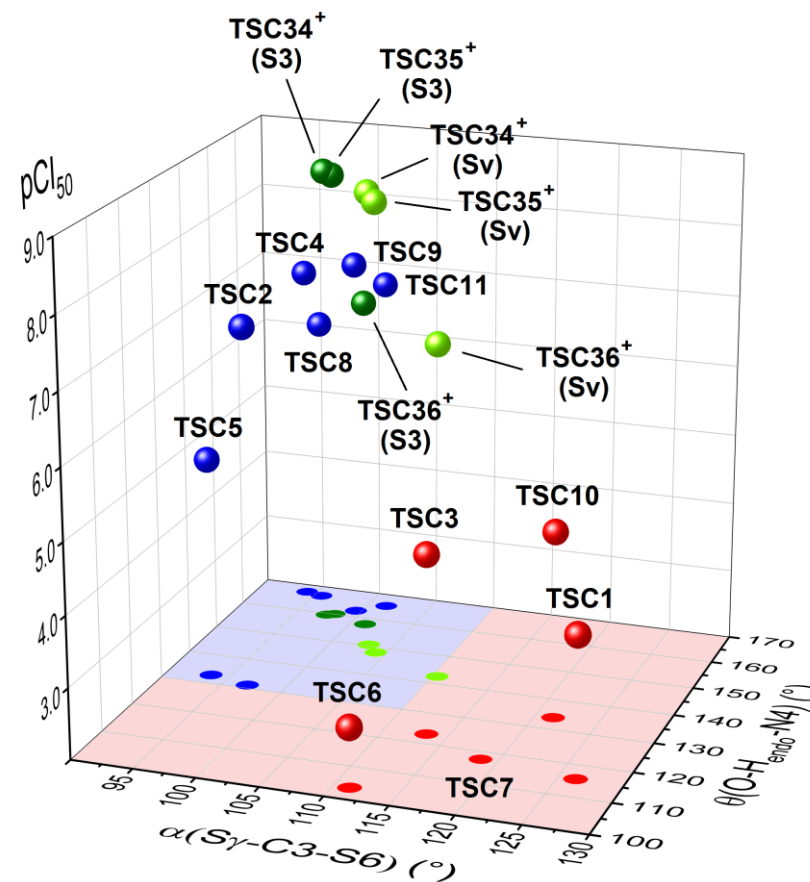
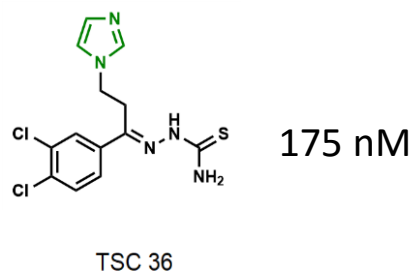
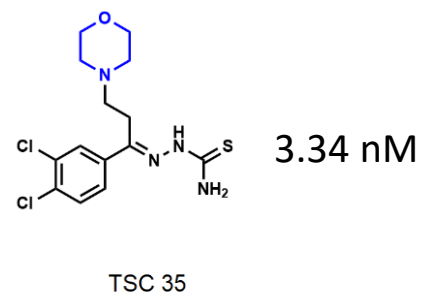
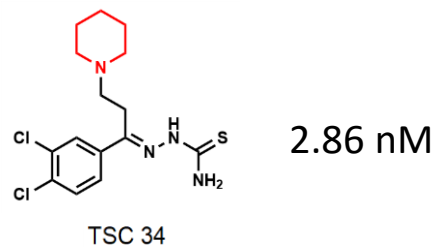
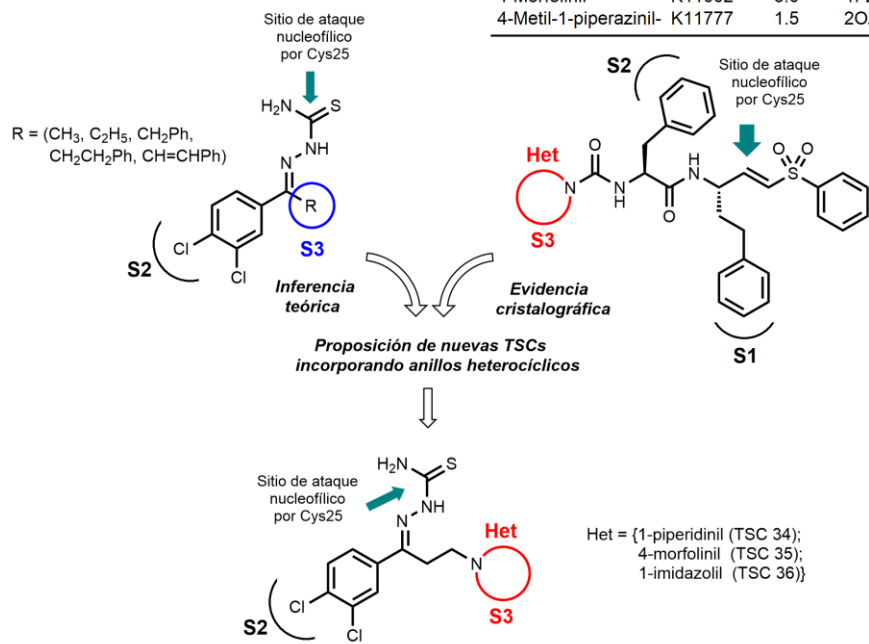
$$pCI_{50} = 4,263(\pm 1,428) \sigma_{m3} + 9,984 \times 10^{-3} (\pm 4,538 \times 10^{-3}) SGHC_{lat} + 4,857(\pm 0,560)$$

<i>R<sub>lat</sub></i>	<i>R<sub>3</sub></i>	<i>R<sub>4</sub></i>	TSC	<i>pCl</i> <sub>50</sub>	TDZ-Ac <sub>2</sub>	<i>pCl</i> <sub>50</sub>	TDZ-Ac <sub>1</sub>	<i>pCl</i> <sub>50</sub>
H	Cl	H	1	3,98	12	3,85	23	<3,00
H	Cl	Cl	2	7,09	13	3,75	24	<3,00
CH <sub>3</sub>	Cl	H	3	4,52	14	<3,00	25	<3,00
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	4	6,83	15	3,48	26	4,04
CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>	5	5,12	16	<3,00	27	<3,00
CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	6	2,83	17	<3,00	28	<3,00
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	7	<3,00	18	<3,00	29	<3,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	H	8	6,12	19	3,70	30	<3,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	Cl	9	7,16	20	<3,00	31	<3,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	10	4,63	21	3,43	32	<3,00
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	11	6,82	22	4,57	33	<3,00



# Resultados

Anillo heterocíclico	Ligando	Cl <sub>50</sub> [nM]	PDB-ID
4-Morfolinil-	K11002	8.0	1F29
4-Metil-1-piperazinil-	K11777	1.5	2OZZ



## Conclusiones

- El reemplazo del grupo TSC por grupos heterocíclicos de tipo TDZ ha dado lugar a una reducción muy marcada de la actividad sobre CZP.
- El diseño de nuevas TSCs, basado en estudios QSAR y el análisis de información cristalográfica junto al uso de métodos de simulación computacional avanzada (docking + ONIOM), ha dado lugar a compuestos activos a nivel nM.
- Los compuestos obtenidos resultan de interés para continuar su desarrollo como potenciales fármacos destinados al tratamiento de la enfermedad de Chagas, una enfermedad desatendida.