

**PROYECTO N° 20****Estudio de la relación estructura-actividad anti *Trypanosoma cruzi* de una serie de derivados de 1,3-dióxido de benzimidazol.**

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito eucariota unicelular *Trypanosoma cruzi*, es la principal causa de enfermedades cardíacas en América Latina. Actualmente, existen 18-20 millones de personas infectadas por *T. cruzi* y otros 40 millones con riesgo de adquirir la enfermedad. Investigaciones recientes indican que cada año ocurren cerca de 200.000 nuevos casos y 21.000 muertes asociadas con esta condición. Los únicos fármacos clínicamente disponibles para el tratamiento de la enfermedad, Nifurtimox (Nfx) y Benznidazol (Bnz), resultan sumamente tóxicos lo cual muestra la necesidad de continuar con la búsqueda y el desarrollo de fármacos menos tóxicos y más eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. En este sentido, el artículo adjunto presenta un estudio de la actividad tripanosomicida de algunos derivados del sistema 1,3-dióxido de 2*H*-benzimidazol que presentan distintas características estereoelectrónicas.

**Objetivo:** Para el presente trabajo seleccione entre los distintos derivados aquellos que presenten una variación importante en la actividad frente a *T. cruzi* (Tabla 1 del artículo) y elija una estrategia de modelado que permita hallar elementos estructurales y propiedades fisicoquímicas que expliquen la diferencia de actividad entre ellos.

Se proporciona a los estudiantes copia del siguiente artículo:

Boiani, M.; Boiani, L.; Merlino, A.; Hernández, P.; Chidichimo, A.; Cazzulo, J.J.; Cerecetto, H.; González, M. Second generation of 2*H*-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives as anti-trypanosomatid agents: Synthesis, biological evaluation, and mode of action studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, en prensa.

**Instrucciones generales:** Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Seleccione uno o más de los métodos introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a qué elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

**Tutor asignado para el desarrollo del trabajo:**