

Síntese de Novos derivados da Nitrofurantoína e Avaliação de sua Atividade Antichagásica.

Jackson V. Maimone¹ (IC), Marcia I. F. de Souza¹(PG), Milca S. Gomes 1 (PG), Lecílio S. S. Junior¹ (PG), Andréa V. Santos¹(PG), Jannieres D. Silva¹(PG) Valéria R. A. Pereira²(PQ) , Dalci J. Brondane¹(PQ)

¹Laboratório de síntese e planejamento de Fármacos, Labsinfa, Av. prof. Artur Sá, s/n, Cidade Universitária.

² Laboratório de Imunogenética, Depto de Imunologia, Centro de Pesquisas, Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ/PE), Av. Moraes Rego, s/n , Cidade Universitária.

Palavras Chave: Nitrofurantoína, Doenças de chagas, epimastigota, tripomastigota, citotoxicidade.

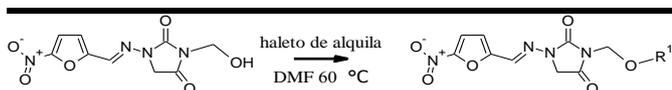
Introdução

Desde a descoberta da Doença de Chagas, em 1909, pesquisadores têm se empenhado na busca por fármacos que possam ser realmente eficazes contra esta doença, promovendo a cura parasitológica tanto na fase aguda quanto na fase crônica, uma vez que os fármacos utilizados na terapêutica Nifurtimox e o Benznidazol¹ apresentam uma série de efeitos indesejáveis. Os nitrocompostos, grupo de moléculas com amplo perfil farmacológico possuindo atividade antimicrobiana e antiparasitária, além de também terem sido descritos como potentes inibidores irreversíveis da Tripanotiona Redutase em condições anaeróbicas.² Focando-se nessas características, neste trabalho sintetizamos derivados hidroximetilados da nitrofurantoína, para esses derivados foram realizadas as análises da sua atividade antichagásica.

Resultados e Discussão

A reação procedeu com a N-hidroximetil-Nitrofurantoína com adição do Halletos correspondentes em meio básico. A rota sintética pode ser observada na figura 1. O produto obtido foi sintetizado de forma satisfatória e elucidado por RMN¹H, RMN¹³C e infravermelho.

Figura 1. Síntese dos derivados da Nitrofurantoína.



R¹= Pentil, Butil

As substâncias foram avaliadas quanto à concentração inibidora de 50% do crescimento dos parasitas (IC_{50%}) onde formas epimastigotas e tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi* foram cultivadas, na presença de diferentes concentrações dos compostos. O cálculo da IC_{50%} foi determinada por meio de uma regressão linear simples utilizando o software Prisma 4 Graphpad. As suspensões celulares obtidas foram transferidas para tubos Falcon contendo aproximadamente 10 ml de meio incompleto por baço, centrifugadas a 4°C, 200 x g durante 5 minutos. Em

seguida, diluída em azul de trypan para ser quantificada em câmara de Neubauer, assim como verificar a viabilidade celular.

Tabela 1. Resultado da avaliação biológica.

substâncias	Citotoxicidade µg/ml	IC50 epimastigotas -µg/ml	IC50 tripomastigotas µg/ml
1	5	7.09	1.65
2	>100	4.56	3.08
3	5	10.19	0.84
Benznidazol	25	12.7	1.63

1= Nitrofurantoína, 2=N-pentoxi-nitrofurantoína, 3= N-butoxi Nitrofurantoína.

De acordo com a tabela acima, o composto 1 Nitrofurantoína e seu derivado 3, apresentaram atividade frente as formas evolutivas epimastigotas e tripomastigotas, valores estes superiores a droga padrão benznidazol. Além de menor citotoxicidade. O composto 2 apresentou atividade superior ao benznidazol com relação a forma evolutiva epimastigota.

Conclusões

Os resultados reforçam os dados descritos em literatura para a ação de nitrocompostos frente às formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*, e de forma pioneira para derivados hidroximetilados da Nitrofurantoína, encorajando-nos a seguir com o aumento da série para traçarmos um melhor perfil biológico destes compostos, e propor novos fármacos para a doença de chagas.

Agradecimentos

UFPE, Capes e Facepe pelo apoio.

¹Z. BRENER E Z. ANDRADE., *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ed., 1979.

² BOSQUESI, P. L., ALMEIDA, A. E., BLAU, L. , MENEGON, R. F. ; CHUNG, M. C. Toxicidade de fármacos nitrofurânicos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, **2009**, 29, 3, 231-238,.