

## Atividade Tripanomicida de Diidropirranonas contra a forma Tripomastigota do *Trypanosoma cruzi*

Cilene Marquissolo (IC)<sup>1</sup>, Ângelo de Fátima (PG)<sup>1</sup>, Sérgio Albuquerque (PQ)<sup>2\*</sup>, Ana Amélia Carraro-Abrahão (PG)<sup>2</sup> e Ronaldo Aloise Pilli (PQ)<sup>1\*</sup> (pilli@iqm.unicamp.br)

1. Instituto de Química - UNICAMP, Caixa Postal 6154, Campinas, SP, 13084-971.

2. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP, 14040-903.

Palavras Chave: Diidropirranonas, tripomastigota, *Trypanosoma cruzi*.

### Introdução

A doença de Chagas, cuja descoberta se deu em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas, é considerada endêmica na América Latina.<sup>[1]</sup> No Brasil, aproximadamente 5-6 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas, sendo 300.000 delas residentes no Estado de São Paulo.<sup>[2]</sup> O tratamento, conta hoje, na prática, com apenas dois medicamentos: o Benzonidazol (Roche) e o Nifurtimox (Bayer). Porém, estes medicamentos apresentam severos efeitos colaterais e suas eficiências dependem da susceptibilidade das diferentes populações do parasita.<sup>[3]</sup> Neste trabalho, nós avaliamos a atividade tripanomicida de 16 diidropirranonas (Fig.1)<sup>[4]</sup> contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*.

### Resultados e Discussão

As diidropirranonas avaliadas foram sintetizadas de acordo com o descrito na literatura<sup>[4]</sup> e estão apresentadas na Fig.1, e seus correspondentes valores de IC<sub>50</sub> (mM) na tabela 1.

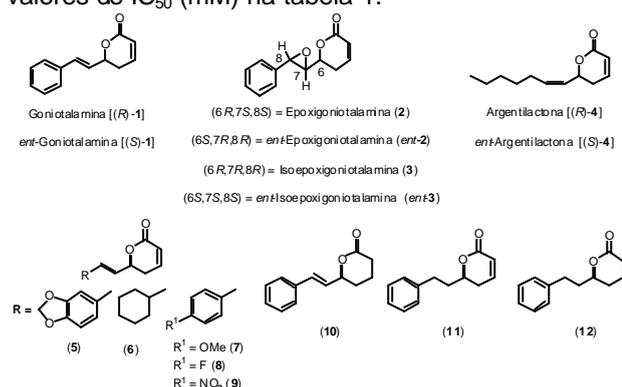


Figura 1: Estruturas químicas dos compostos testados.

Os análogos **8** e **9** se mostraram como os compostos mais ativos com valores de IC<sub>50</sub> (0,12 e 0,09 mM, respectivamente) próximos ao da violeta-de-genciana (IC<sub>50</sub>=0,08mM). A goniotalamina não-natural [(S)-1] se mostrou três vezes mais potente do que a sua forma natural [(R)-1]. Da mesma maneira, a argentilactona não natural [(S)-4,

IC<sub>50</sub>=0,47mM) também se mostrou mais potente que sua forma natural [(R)-4, IC<sub>50</sub>=0,94mM]. Os epóxidos **2** e **3** se mostraram mais potentes do que seus estereoisômeros *ent-2* e *ent-3*.

Tabela 1 :Valores de IC<sub>50</sub> para diidropirranonas naturais e não-naturais para *T.cruzi* (forma tripomastigota)<sup>a</sup>.

Composto	IC <sub>50</sub> (mM) <sup>b</sup>	Composto	IC <sub>50</sub> (mM) <sup>b</sup>
<b>1</b>	1,30	<b>5</b>	2,39
<b>(S)-1</b>	0,35	<b>6</b>	0,22
<b>2</b>	0,41	<b>7</b>	6,27
<b>ent-2</b>	1,50	<b>8</b>	0,12
<b>3</b>	0,25	<b>9</b>	0,09
<b>ent-3</b>	0,26	<b>10</b>	0,21
<b>4</b>	0,94	<b>11</b>	0,91
<b>(S)-4</b>	0,47	<b>12</b>	0,19

<sup>a</sup>Controle positivo – violeta-de-genciana a 250 µg/mL (IC<sub>50</sub> = 0.08 mM); controle negativo – sangue infectado + DMSO.

<sup>b</sup>Concentração que promove a lise de 50% das formas de *T. cruzi* circulantes no sangue.

### Conclusões

A partir dos bioensaios realizados, pôde-se constatar a importância da presença de grupos retiradores de elétrons no anel benzênico. A (S)-*p*-fluorogoniotalamina (**8**) e a (S)-*p*-nitro-goniotalamina (**9**), os dois compostos que se mostraram como os mais potentes contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*, apresentaram valores de IC<sub>50</sub> bem próximos ao do padrão utilizado como controle positivo, a violeta-de-genciana.

### Agradecimentos

Os autores agradem à FAPESP e ao CNPq.

[1] Andrade, Z. A. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **1999**, *94*, 71.

[2] Dias, J. C. P.; Romanha, A. J. *Ciência Hoje*, **2005**, *34*(217), 32.

[3] R. L. Krauth-Siegel, H. Bauer, R. H. Schirmer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 690.

[4] a) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.

b) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927. c) de Fátima, A.;

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pili, R. A. *Bioorg, Med. Chem.*  
**2006**, *14*, 622.