

Síntese e atividade tripanocida de 3-(*p*-aminarenil)nafto[1,2-*b*]furanil-4,5-dionas

Eufrânio N. da Silva Júnior^{a,b} (PG), Maria Cecília B. V. de Souza^a (PQ), Rubem F.S. Menna-Barreto^c (PG), Maria do Carmo F. R. Pinto^d (PQ), Carlos A. de Simone^e (PQ), Carlos K. Z. Andrade^b (PQ), Antônio V. Pinto^d (PQ), Vitor F. Ferreira^a (PQ), Solange L. de Castro^c (PQ) solange@ioc.fiocruz.br

^a Departamento de QO, UFF, 24020-150, Niterói, RJ, Brasil; ^b IQ, Universidade de Brasília, 70910-970, Brasília, DF, Brasil; ^c Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Av. Brasil 4365, Manguinhos, 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ^d NPPN, UFRJ, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ^e IQ e Biotecnologia, UFAL, 57072-970 Maceió, Alagoas, Brasil.

Palavras Chave: Furanonaftoquinonas, tripanocida

Introdução

A doença de chagas é endêmica em 21 países do continente americano, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*.¹ Este mal provoca infecções com alto índice de morbidez e mortalidade. Dois fármacos são utilizados na terapia da doença de Chagas: nifurtimox e benznidazol, efetivos na fase aguda, mas com resultados controversos na fase crônica, além de efeitos colaterais prejudiciais.

Subunidades 1,2- e 1,4-naftoquinônicas são centros ativos que conferem a diversas substâncias a ação antitumoral,² moluscida,³ tripanocida,⁴ entre outras não menos importantes. Uma importante bio-ação das quinonas é a geração de estresse oxidativo, induzindo a formação endógena de espécies tóxicas do oxigênio (O₂, ·OH, O₂⁻, H₂O₂). A título de exemplo, este bioprocessos está envolvido na atividade tripanocida⁵ do lapachol (1) e β-lapachona (2), Figura 1.

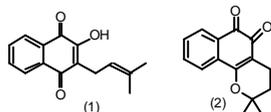


Figura 1. Lapachol (1) e β-lapachona (2), substâncias com atividade tripanocida

Resultados e Discussão

Recentemente, foram relatadas diversas naftoquinonas com atividade tripanocida,⁶⁻⁸ (Figura 2), com destaque para um análogo do tipo *orto* aril-substituído⁶

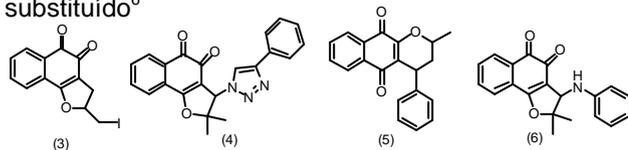


Figura 2. Naftoquinonas tripanocidas

Este padrão apresentou-se como um importante protótipo na elaboração de novos tripanocidas potenciais. Neste contexto, aqui relatamos a síntese de quatro novos derivados 8-11 e 12⁹, para ensaios de bio-atividade contra a forma tripomastigota de *T. cruzi*.

A reação do brometo 7 com aminas aromáticas substituídas forneceu as substâncias 8-12, respectivamente (Figura 3). A Tabela 1 apresenta os valores de IC₅₀/1d destas substâncias sobre o parasita, sendo 11 foi mais ativa que benznidazol, utilizado como padrão.

Figura 3. Rota sintética para obtenção de 8-12.

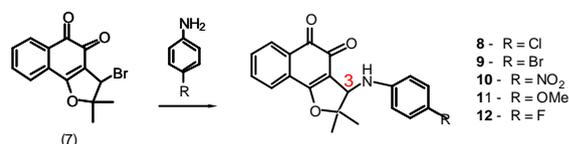


Tabela 1. Atividade dos compostos sobre tripomastigotas sanguíneos de *T. cruzi*

Compostos	IC ₅₀ /24 h (μM)
8	384,4 ± 52,5
9	952,5 ± 71,1
10	857,3 ± 96,4
11	88,2 ± 6,7
12	2517,9 ± 169,8
Benznidazol	103,6 ± 0,6

As estruturas 8-12 são coerentes com as espectroscopias de RMN de ¹H, ¹³C, e de I.V. A substância 12 foi referendada por espectrometria de raios-x.

Conclusões

Foram sintetizados e bio-ensaiados cinco naftoquinonas, 8-12. Os protótipos 8 e 11 foram os mais conspícuos de atividade contra o *T. cruzi*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, FIOCRUZ, UnB, UFAL, UFRJ e UFF

¹ Moncayo, A. *et al. Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2006**, 100, 663

² Lee, J. H. *et al. Pharmacolog. Res.* **2005**, 51, 553

³ dos Santos, A. F. *et al. Planta Med.* **2001**, 67, 92

⁴ Pinto, C. N. *et al. Arzneim. Forsch./Drug Res.* **2000**, 50, 1120

⁵ da Silva, M. N. *et al. Quim. Nova* **2003**, 26(3), 407

⁶ de Castro, S. L. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 526

⁷ Salas, C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2008** doi: 10.1016/j.bmc.2007.10.038

⁸ da Silva, E. N. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2007**, doi: 10.1016/j.ejmech.2007.10.015

⁹ da Silva, E. N. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7035