

Síntese de novos derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona substituídos candidatos a agentes anti-chagásicos

Vanessa Brandão Loback¹ (IC), Carlos Alberto Manssour Fraga² (PQ), Edson Ferreira da Silva^{1*} (PQ)

E-mail: edsonf@far.fiocruz.br

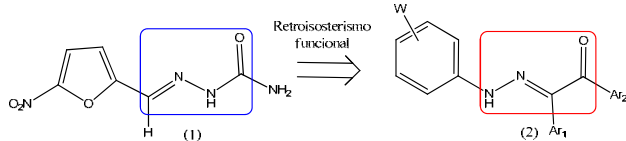
¹FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras Chave: Derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona, *T. cruzi*, nitrofurazona

Introdução

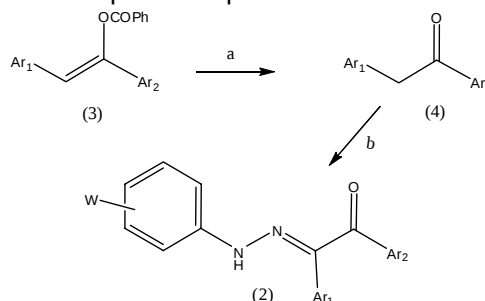
A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, descoberta pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas em 1909, é uma zoonose causada pelo parasito hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) existem 16-18 milhões de pessoas infectadas e cerca de 120 milhões de pessoas estão em áreas de risco, com 200 mil novos casos e mais de 14 mil mortos todos os anos na América Latina¹. No início da década de 1970, dois compostos (nifurtimox e benznidazol) surgiram trazendo novas perspectivas para o tratamento da doença de Chagas. Antes disso, nos anos 60, foi caracterizada determinada a eficácia da nitrofurazona (**1**) que, na dose diária de 100 mg/Kg, em esquema terapêutico de duração prolongada (53 dias em média), curava mais de 95% dos camundongos na fase crônica da doença de Chagas. A despeito de ter-se constatado a eficácia clínica da nitrofurazona (**1**) na terapia desta doença, os pacientes não toleravam os efeitos colaterais das doses administradas e no tempo de tratamento necessário para a cura. Todavia, a descoberta da nitrofurazona (**1**) abriu novos caminhos na busca de alternativas no combate à doença de Chagas². Por isso, tem-se a necessidade de desenvolver novos compostos protótipos que sejam eficazes e seguros na quimioterapia desta doença. Neste contexto, no âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento, a síntese e a avaliação biológica de novos compostos úteis na terapia de doenças tropicais, este trabalho tem como objetivo a construção de novos derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona substituídos (**2a-l**), visando a avaliação do perfil tripanomicida *in vitro* e *in vivo*. Estes novos derivados foram planejados estruturalmente, explorando o conceito de retroisosterismo funcional da nitrofurazona (**1**).



Resultados e Discussão

A metodologia sintética aplicada na preparação dos derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona substituídos (**2a-l**) (Esquema 1) partiu, primeiramente, da reação 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

de hidrólise, em meio ácido, do enolbenzoato (**3**), fornecendo o intermediário cetônico (**4**) em 95% de rendimento. Finalmente, os derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona substituídos (**2a-l**) foram obtidos através da reação de condensação entre o derivado cetônico (**4**) e as correspondentes anilinas previamente diazotadas, e caracterizados através de técnicas espectroscópicas clássicas.



a) HCl, Refluxo, 95%; b) NaOH, EtOH, Anilina correspondente, HCl (6M), NaNO₂, 68-85%.

Esquema 1. Rota sintética dos derivados hidrazonoil substituídos (**2a-l**).

Tabela 1. Dados dos derivados hidrazonoil substituídos (**2a-l**).

Nº	W	P.F. (°C)	Rend.(%)
2a	H	171	42
2b	2-Br	179	72
2c	2-Cl; 4-NO ₂	237	78
2d	2-CF ₃ ; 4-Cl	240	84
2e	2-Cl; 5-CF ₃	233	76
2f	3-F	241	92
2g	3,4-Di-OCH ₃	242	94
2h	3,5-Di-Cl	208	80
2i	3,5-Di-OCH ₃	175	54
2j	4-Cl	196	74
2k	3,4-Metilenodióxi	192	52
2l	3,4,5-Tri-OCH ₃	180	85

Conclusões

Neste trabalho, descrevemos a metodologia de preparação de doze novos derivados arilidrazonil-1,2-diariletanona substituídos (**2a-l**) em bons rendimentos. Este trabalho tem como perspectiva os ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*, além dos estudos de seu efeito citotóxico.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz, CNPq

¹Ferreira, W. S.; et al. *Bioorg. Med. Chemistry*, **2008**, 16, 2984.

²Coura, J. R. & Castro, S. L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2002**, 97, 3.