

## Estudo de naftoheterociclos e derivados com atividade leishmanicida

Anna Clara Dinardi (IC)<sup>1\*</sup>, Paulo E. Silva Júnior (PG)<sup>1</sup>, Matheus P. Pinheiro (PG)<sup>2</sup>, Maria C. Nonato(PQ)<sup>2</sup>, Flavio da S. Emery (PQ)<sup>1</sup>

\*anna.dinardi@usp.br

<sup>1</sup>Dpto. de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, Av. do Café s/n, Campus USP, Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, 14040-903

<sup>2</sup>Dpto. de Físico-Química da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, Av. do Café s/n, Campus USP, Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, 14040-903

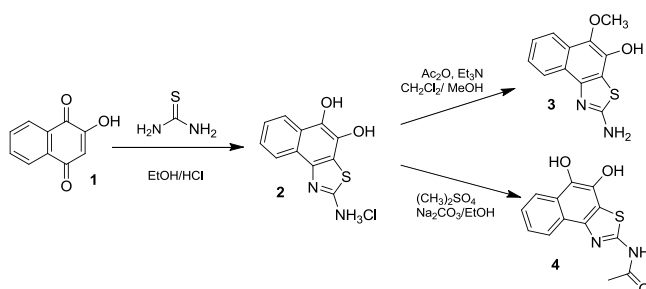
Palavras Chave: Naftotiazóis, DHODH, naftoquinonas

### Introdução

A síntese de heterociclos derivados de naftoquinonas é uma estratégia bastante utilizada na obtenção de compostos bioativos com propriedades antitumorais, tripanomicidas, antiinflamatórios, antivirais e antifúngicos. A incorporação de fragmentos heterociclos ao esqueleto básico de naftoquinonas acarreta em otimização de propriedades “drug-like”. Dessa forma, o trabalho visa a semi-síntese de derivados aminotiazólicos de naftoquinonas que apresentem potencial atividade leishmanicida.

### Resultados e Discussão

A semi-síntese do aminonaftotiazol **2** foi realizada a partir da reação de **1** com Tiouréia e HCl<sup>3</sup>. Acreditando que a derivação de tais estruturas fosse capaz de modificar sua bioatividade, foram planejadas reações de metilação e acetilação. A metilação do aminotiazol foi realizada através da adição de Sulfato de dimetila, fornecendo **3**<sup>4</sup>. A acetilação foi realizada com a adição de Et<sub>3</sub>N e Anidrido Acético à solução do naftotiazol, para a obtenção de **4**<sup>5</sup> (Esquema 1).

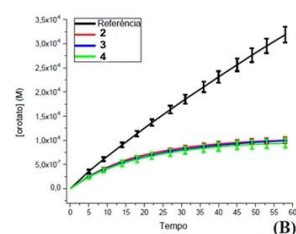


**Esquema 1.** Síntese de heterociclos e derivados a partir de naftoquinonas.

O sucesso da estratégia de incorporação de heterociclização foi comprovado pela ação inibitória de **2** e seus derivados **3** e **4** frente à enzima Dihidroorotato desidrogenase de *Leishmania major* (LmDHODH), vital para o parasita<sup>6</sup> (Figura 1).

Os ensaios *in vitro* sobre as formas promastigota e amastigota intracelular de

*Leishmania sp.* confirmaram a atividade leishmanicida dos compostos sintetizados.



**Estudo de inibição sobre LmDHODH**

**Figura 1.** Relação entre estrutura e atividade biológica de derivados a partir de naftoquinonas.

### Conclusões

Os naftotiazóis e derivados foram caracterizados como inibidores da enzima LmDHODH, uma estratégia para o desenvolvimento de agentes leishmanicidas.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES e FAPESP pelo auxílio à pesquisa aqui apresentada.

<sup>1</sup>Ali, A. et al., *Planta Med.*, 2011, 77, pp 2003-2012.

<sup>2</sup>Ibis, C. et al., *European J. Med. Chem.*, 2011, 46, pp 5861-5867.

<sup>3</sup>Lau, P.T.S. e Gompf, T.E. *J. Org. Chem.*, v. 35, n. 12, p. 4103-4108, 1970.

<sup>4</sup>Camara et al. *Tetrahedron*, 2001, 57, 9569-9574.

<sup>5</sup>Kastrinsky, D.B.; Boger, D.L. *J. Org. Chem.*, 2004, 69 (7), pp 2284–2289

<sup>6</sup>Silva-Junior, P.E., Emery, F.S.; Nonato, M.C. *SIICUSP*, 17, 2009, Ribeirão Preto.