

Síntese, avaliação da atividade tripanocida e citotoxicidade de derivados 1,3-bis(2-oxopropil)oxi-2-propanol

Stefânia N. Lavorato^{1*} (PG), Policarpo A. Sales Júnior² (PQ), Álvaro J. Romanha² (PQ), Ricardo J. Alves¹ (PQ) *stelavorato@ufmg.br

¹Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais; ²Centro de Pesquisas René Rachou; Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte – MG - Brasil.

Palavras Chave: Síntese orgânica; Doença de Chagas

Introdução

A Doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que, mundialmente, 7 a 8 milhões de pessoas estejam infectadas por esse parasita, sendo a maioria dos casos registrados na América Latina, onde a doença é endêmica¹. Os tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente são eficazes apenas na fase aguda da doença, sendo necessária a busca por novas alternativas terapêuticas. Recentemente, foi demonstrada a atividade leishmanicida de derivados 1,3-bis(2-oxopropil)oxi-2-propanol contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*². Considerando a similaridade filogenética entre *Leishmania* spp. e *T. cruzi*, são descritas neste trabalho a síntese, avaliação da atividade tripanocida e citotoxicidade de 20 compostos dessa classe, objetivando-se verificar se há manutenção da atividade antiparasitária desses compostos contra *T. cruzi* e determinar a toxicidade seletiva da classe.

Resultados e Discussão

Os compostos 1,3-bis(2-oxopropil)oxi-2-propanol foram obtidos pela reação de diferentes fenóis ou naftóis com epocloridrina em meio alcalino (Figura 1). Os compostos foram caracterizados pelos seus espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e, quando sólidos, pelas suas faixas de fusão. As atividades tripanocida contra formas tripomastigotas de *T. cruzi*, cepa Tulahuen expressando beta-galactosidase, e citotóxica contra a linhagem celular L929 foram determinadas conforme trabalho de Lopes *et al.*³. Os rendimentos obtidos na síntese e os resultados da avaliação das atividades tripanocida (CI₅₀) e citotóxica (CC₅₀), bem como o índice de seletividade (IS) de cada derivado são expostos na Tabela 1. O fármaco benzonidazol foi utilizado como padrão.

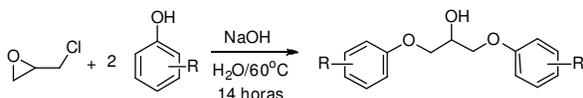


Figura 1. Esquema de síntese dos compostos 1,3-bis(2-oxopropil)oxi-2-propanol.

Tabela 1. Rendimentos, atividade tripanocida e citotoxicidade dos compostos sintetizados

| Composto | R | Rendimento (%) | CI ₅₀ (μM) | CC ₅₀ (μM) | IS |
|--------------|----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| BAP1 | 4-CN | 92 | > 200 | > 200 | ND* |
| BAP2 | 3-CN | 63 | Inativo | ND | ND |
| BAP3 | 2-CN | 63 | Inativo | ND | ND |
| BAP4 | 4-NO ₂ | 70 | Inativo | ND | ND |
| BAP5 | 3-NO ₂ | 89 | 100 | > 200 | > 2 |
| BAP6 | 2-NO ₂ | 64 | > 100 | ND | ND |
| BAP7 | 4-COOCH ₃ | 58 | > 200 | ND | ND |
| BAP8 | 3-COOCH ₃ | 40 | Inativo | ND | ND |
| BAP9 | 4-OCH ₃ | 89 | Inativo | ND | ND |
| BAP10 | 3-OCH ₃ | 93 | Inativo | ND | ND |
| BAP11 | 2-OCH ₃ | 87 | Inativo | ND | ND |
| BAP12 | 4-CH ₃ | 98 | > 50 | < 100 | < 2 |
| BAP13 | 3-CH ₃ | 92 | > 50 | < 100 | < 2 |
| BAP14 | 2-CH ₃ | 77 | > 50 | < 100 | < 2 |
| BAP15 | 4-Cl | 45 | 25 | < 50 | < 2 |
| BAP16 | 3-Cl | 49 | 38 | 50 | 1,3 |
| BAP17 | 2-Cl | 45 | 25 | < 50 | < 2 |
| BAP18 | H | 77 | 50 | < 100 | < 2 |
| BAP19 | 2,3-BENZO | 54 | Inativo | ND | ND |
| BAP20 | 3,4-BENZO | 46 | > 100 | 100 | < 1 |
| Benzonidazol | - | - | 3,81 | 2381 | 625 |

* ND = não determinado

Os rendimentos obtidos variaram de 40 a 98%. Entre os compostos testados, a série cujo substituinte é o grupo cloro foi a mais ativa, similarmente aos resultados obtidos nos testes de atividade leishmanicida. Essa classe de substâncias apresentou alta toxicidade contra células murinas, com valor de IS menor que 2.

Conclusões

Os rendimentos obtidos na síntese utilizada foram satisfatórios. Quatro compostos apresentaram CI₅₀ abaixo ou igual a 50 μM, porém IS abaixo de 2, indicando alta toxicidade.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEMIG, PDTIS-FIOCRUZ.

¹ WHO. Chagas Disease. Fact sheet N°340, 2013.

² Lavorato, S. N. et al. 36^a RASBQ, 2013. MED038.

³ Lopes, M.S. et al. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 2011, 106, 1055.