



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102018008669-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102018008669-3

(22) Data do Depósito: 27/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 12/11/2019

(51) Classificação Internacional: C07C 50/12; A61K 31/122; A61P 33/00.

(54) Título: 1,4-NAFTOQUINONAS SUBSTITUÍDAS COM ATIVIDADE TRIPANOCIDA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TRIPANOCIDAS E USOS

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 17217985000104. Endereço: AV. ANTÔNIO CARLOS, 6627 - UNIDADE ADMINISTRATIVA II - 2º ANDAR-SALA 2011, Belo Horizonte, MG, BRASIL(BR), 31270-901, Brasileira; UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 24464109000148. Endereço: AVENIDA LOURIVAL MELO MOTA, S/N, TABULEIRO DO MARTINS, Maceió, AL, BRASIL(BR), 57072-970, Brasileira; UNIVERSITY OF BRISTOL, Instituição de Ensino e Pesquisa. Endereço: SENATE HOUSE, TYNDALL AVENUE, BRISTOL, BS8 1 TH, Bristol, REINO UNIDO(GB), Britânica

(72) Inventor: EUFRÂNIO NUNES DA SILVA JÚNIOR; GUILHERME AUGUSTO DE MELO JARDIM; JOHN FORWOOD BOWER; THAISSA LÚCIO SILVA; MARÍLIA OLIVEIRA FONSECA GOULART; KELLY SALOMÃO SALEM; SOLANGE LISBOA DE CASTRO.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 27/04/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 05/08/2025

Assinado digitalmente por:
Gisela Aparecida Silva Nogueira
Diretora de Patentes Substituta

**“1,4-NAFTOQUINONAS SUBSTITUÍDAS COM ATIVIDADE
TRIPANOCIDA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TRIPANOCIDAS E
USOS”**

[01] A presente tecnologia se refere a 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida, a composições farmacêuticas tripanocidas e ao uso dos compostos ou das composições para obtenção de um medicamento para tratamento de Doença de Chagas. A atividade observada chegou a ser 50 vezes mais potente que o benznidazol, o fármaco mais comumente utilizado na terapia contra o parasita.

[02] A doença de Chagas, causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, é classificada como uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde. Esta doença possui altas taxas de morbidade e mortalidade, afeta 5 a 7 milhões de pessoas e exibe uma resposta limitada à terapia. O tratamento atual para a doença de Chagas é restrito a duas drogas nitro-heterocíclicas, o Benznidazol (Bz) e o Nifurtimox (Nif), e sua eficácia varia de acordo com a fase da doença, diminuindo com o avanço da infecção. As principais limitações dessas drogas são suas limitadas e variáveis atividades curativas contra a forma crônica estabelecida da doença e seus efeitos tóxicos, levando ao abandono do tratamento em vários casos.

[03] As desvantagens dos tratamentos disponíveis para doença de Chagas justificam a necessidade de identificar melhores medicamentos para tratar pacientes chagásicos. Neste contexto, é imprescindível buscar alternativas em compostos naturais, semissintéticos e sintéticos mais bioativos e seletivos.

[04] A atividade tripanocida de naftoquinonas substituídas na posição C-5 já é bem conhecida e relatada, assim como as evidências do modo de ação destas moléculas. Salomão e colaboradores (2013) relataram a atividade tripanocida de naftoquinonas substituídas nas posições C-2 e C-5,

provando que naftoquinonas substituídas no anel A podem matar *T. Cruzi*, destacando a importância de sintetizar e avaliar novos compostos quinoidais contra os parasitas. (SALOMÃO, Kelly et al. Trypanosoma cruzi mitochondrial swelling and membrane potential collapse as primary evidence of the mode of action of naphthoquinone analogues. BMC Microbiology, v. 13, n. 1, 2013/ COSTA, Erivaldo de Oliveira et al. Electrochemical and spectroscopic investigation of bioactive naphthoquinones. International Journal of Electrochemical Science, v. 7, n. 7, p. 6524–6538, 2012).

[05] Foram encontrados no estado da técnica vários documentos que relatam 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida. (PINTO, Antônio Ventura; DE CASTRO, Solange Lisboa. The trypanocidal activity of naphthoquinones: A review. *Molecules*, v. 14, n. 11, p. 4570–4590, 2009. /OLÍMPIO DA SILVA, Adriano et al. Synthesis and biological activity against *Trypanosoma cruzi* of substituted 1,4-naphthoquinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 60, p. 51–56, 2013. / CUELLAR, Mauricio A. et al. Synthesis and in vitro trypanocide activity of several polycyclic drimane-quinone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 11, n. 12, p. 2489–2497, 2003. /CARNEIRO, Paula F. et al. New oxirane derivatives of 1,4-naphthoquinones and their evaluation against *T. cruzi* epimastigote forms. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 16, p. 4995–5000, 2012.).

[06] O artigo “*Iodinated 1,4-naphthoquinones*” de Shvartsberg M.S., e colaboradores, publicado em 2005, demonstra a síntese de algumas naftoquinonas iodadas sem, no entanto, mencionar qualquer indício ou evidência técnica de atividade tripanocida. (EDITIN. V. IVASHKINA, E. A. YAKOVLEVA, I. D. IVANCHIKOVA, A. A. MOROZ, And M. S. Shvartsberg. Iodinated 1,4-naphthoquinones. *Russian Chemical Bulletin*, v. 54, n. 6, p. 1509–1513, 2005).

[07] O documento de patente WO2013/036766, intitulado "*Small Molecule Naphthoquinone- and Phthalimide-Based Lipocations as Anti-Parasitic Agents*" demonstra rotas sintéticas para obtenção de naftoquinonas que envolvem de 3 a 6 etapas com rendimentos baixos a moderados, sendo que algumas reações tem tempo reacional de até 72 horas. O documento de patente WO2014/186623, intitulado "*Methods and Compositions for the Treatment of a Chagas Disease*" apresenta moléculas com atividade tripanocida porém com alta complexidade estrutural, sendo, portanto, difíceis de serem obtidas. Finalmente, o documento de patente US2015/0073177, intitulado "*Method for Inhibiting Trypanosoma cruzi*", descreve rotas sintéticas para obtenção de naftoquinonas envolvendo de 2 a 3 etapas com rendimentos baixos.

[08] Apesar dos vários documentos que relatam 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida, não foram encontrados no estado da técnica documentos que mencionem estruturas semelhantes às aquelas pleiteadas na presente tecnologia associada especificamente à atividade tripanocida. Ainda, a obtenção dos compostos pleiteados envolve 1 a 2 etapas rápidas com rendimentos que variam de moderados a excelentes. São pequenas moléculas facilmente obtidas a partir de naftoquinonas comerciais. Os valores de IC_{50} chegam a $0.19 \pm 0.08 \mu M$ com índice de seletividade de 63, valores estes melhores que aqueles apresentados nos documentos supracitados.

[09] A inserção de um átomo versátil como iodo na estrutura das naftoquinonas possibilita a modificação destas substâncias através de reações de acoplamento cruzado com paládio, um processo já conhecido no estado da técnica, e permite a obtenção de diversas 1,4-naftoquinonas substituídas no anel benzenóide. Não foi encontrado no estado da técnica qualquer indício ou evidência técnica de atividade tripanocida para tais compostos (JARDIM, Guilherme A. M.; DA SILVA JÚNIOR, Eufrânio N.;

BOWER, John F. Overcoming naphthoquinone deactivation: rhodium-catalyzed C-5 selective C–H iodination as a gateway to functionalized derivatives. *Chem. Sci.*, v. 7, n. 6, p. 3780–3784, 2016).

[010] Devido ao interesse no desenvolvimento de novas e seletivas moléculas, foram sintetizados derivados 1,4-naftoquinônicos e sua eficácia contra *T. cruzi* foi demonstrada, assim como suas vantagens contra os atuais fármacos usados na terapia da doença de Chagas. A presente tecnologia se refere, portanto a substâncias obtidas com base em processo já conhecido que foram, posteriormente, testadas contra o parasita *Trypanosoma cruzi*. As moléculas apresentaram excelente atividade tripanocida, sendo a substância 20 a naftoquinona mais ativa já reportada ($IC_{50}(\mu M) = 0.19 \pm 0.08$ com SI = 63). A atividade observada chegou a ser 50 vezes mais potente que o benznidazol, o fármaco mais comumente utilizado na terapia contra o parasita.

[011] Dessa forma, a presente tecnologia se refere aos compostos, a composições farmacêuticas tripanocidas e ao uso dos compostos para obtenção de um medicamento para tratamento de Doença de Chagas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[012] Figura 1 – fórmula geral dos compostos da presente invenção, em que R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H e R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = R6 = I; R1 = R2 = R5 = H, R3 = OH, R4 = R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = OMe e R6 = I; R2 = R4 = R5 = H, R1 = Me, R3 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = H, R4 = R5 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = R5 = H, R4 = Me e R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = COOMe e R6 = I; R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = Br e R6 = I; R3 = R4 = R5 = H, R1 = R2 = Br e R6 = I; R3 = R4 = R5 = H, R1 = R2 = Cl e R6 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = OH e R4 = I; R2 = R5 = R6 = H, R3 = OH, R1 = Me e R4 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = OMe e R4 = I; R2 = R5 = R6 = H, R3 = OMe, R1 = Me e R4 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = NH₂ e R4 = I;

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, e $R_6 = \text{---}\langle\text{benzene ring}\rangle\text{---}$; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, e $R_6 = \text{---}\langle\text{benzene ring}\rangle\text{---CH=CH-C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, e $R_6 = \text{---}\langle\text{benzene ring}\rangle\text{---CH=CH-C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$, e $R_6 = \text{---}\langle\text{benzene ring}\rangle\text{---C}\equiv\text{C---}$.

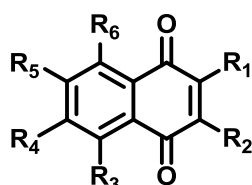
[013] Figura 2 - Estruturas detalhadas dos compostos da presente invenção (Composto 2 ao 22).

[014] Figura 3 - procedimento geral para as reações de iodação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA TECNOLOGIA

[015] A presente tecnologia se refere a 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida, a composições farmacêuticas tripanocidas e ao uso dos compostos para obtenção de um medicamento para tratamento de Doença de Chagas. A atividade observada chegou a ser 50 vezes mais potente que o benznidazol, o fármaco mais comumente utilizado na terapia contra o parasita.

[016] As 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida da presente tecnologia (**Figura 1**) são aquelas com a seguinte fórmula geral:



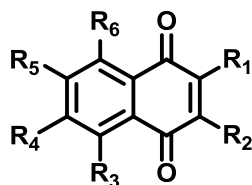
[017] Em que $R_1 = R_2 = R_5 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = R_6 = I$; $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$; $R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$; $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OMe$ e $R_4 = I$; $R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$,

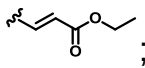
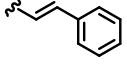
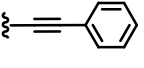
$R_3 = OMe$ e $R_4 = I$; ou $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ e $R_6 = \text{---}\langle\text{benzene ring}\rangle\text{---CH=CH-C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$.

[018] A estrutura dos compostos (Composto 2 ao 22) está detalhada na **Figura 2**.

[019] As composições farmacêuticas tripanocidas da presente tecnologia são caracterizadas por conter excipientes farmacêutica e

farmacologicamente aceitáveis e um ou mais dos compostos de fórmula geral:



[020] Em que R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H e R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = R6 = I; R1 = R2 = R5 = H, R3 = OH, R4 = R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = OMe e R6 = I; R2 = R4 = R5 = H, R1 = Me, R3 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = H, R4 = R5 = OMe e R6 = I; R1 = R2 = R3 = R5 = H, R4 = Me e R6 = I; R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = COOMe e R6 = I; R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = Br e R6 = I; R3 = R4 = R5 = H, R1 = R2 = Br e R6 = I; R3 = R4 = R5 = H, R1 = R2 = Cl e R6 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = OH e R4 = I; R2 = R5 = R6 = H, R3 = OH, R1 = Me e R4 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = OMe e R4 = I; R2 = R5 = R6 = H, R3 = OMe, R1 = Me e R4 = I; R1 = R2 = R5 = R6 = H, R3 = NH₂ e R4 = I; R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, e R₆ = ; R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, e R₆ = ; R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, e R₆ = ; R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, e R₆ = .

[021] A estrutura dos compostos está detalhada na **Figura 2**.

[022] A invenção se refere ainda ao uso dos compostos ou das composições para fabricação de um medicamento para o tratamento de Doença de Chagas.

[023] A invenção pode ser mais bem compreendida pelos seguintes exemplos, não limitantes.

Exemplo 1 - Síntese

[024] A síntese dos compostos segue o procedimento geral para reações de iodação demonstrado na **Figura 3**. Os reagentes e solventes foram

utilizados sem purificação adicional. As faixas de fusão foram determinadas em um aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-302. Os espectros no IV foram obtidos utilizando o espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum One FT-IR por ATR. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , de ^{13}C e os mapas de correlação HMBC e HSQC foram obtidos utilizando espectrômetros de RMN Bruker AVANCE-III 400 Nanobay, Varian 400 MHz e Varian 500 MHz em CDCl_3 , utilizando TMS e o pico de solvente residual como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte maneira: s (simpleto), d (duplete), dd (duplo-duplete), t (triplete) e m (multiplete). Os espectros de massas foram obtidos utilizando um espectrômetro de massas LCMS-IT-TOF Shimadzu com fonte de ionização por eletrospray e Shimadzu GCMS QP2010+ (modo EI^+). O progresso da reação foi monitorado por CCD (cromatografia em camada delgada) em placas de sílica Merck (GF254). A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60, 70-230 mesh (Merck) como fase estacionária.

[025] Em uma glovebox ou manifold, um tubo de reação re-selável seco no forno foi carregado com a naftoquinona correspondente (0,10 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3,75 mol %, 2,3 mg), bis(trifluorometanossulfonil)imida de prata (20 mol%, 7,8 mg), *N*-iodosuccinimida (100 mol%, 0,10 mmol, 22,5 mg) e acetato de cobre anidro (100 mol%, 0,10 mmol, 18,2 mg). O tubo foi removido da glovebox ou mantido no manifold, sendo mantida uma atmosfera inerte. Foi adicionado CH_2Cl_2 anidro (1,0 mL) por meio de seringa e o tubo foi selado. A mistura foi irradiada em um aparelho de microondas CEM *Discover* em modo frasco aberto (60 W) e o fluxo de nitrogênio foi ajustado para manter uma temperatura de reação de 45 °C. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada

de celite e concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, nas condições indicadas.

[026] As condições de reação para cada derivado estão discriminadas abaixo.

[027] 5-iodo-1,4-naftoquinona (2): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (69% de rendimento) cristais vermelhos; m.p. (°C) = 167,8-168,6 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3071 (w), 1665 (s), 1318 (m), 782 (m); HRMS (EI⁺): 283,9335 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₅IO₂]: 283,9334; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (d, J = 7,8 Hz, C6-H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, C8-H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, C7-H), 7,02 (d, J = 10,3 Hz, C3-H), 6,94 (d, J = 10,3 Hz, C2-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 183,6 (C1), 183,2 (C4), 148,2 (C6), 139,7 (C2), 137,1 (C3), 134,3 (C8a), 133,7 (C7), 130,7 (C4a), 127,6 (C8), 92,7 (C5-I).

[028] 5,8-diiodo-1,4-naftoquinona (3): purificação em coluna cromatográfica (tolueno), sub-produto da reação com 1,4-naftoquinona (1); (5% de rendimento) cristais vermelhos escuros; m.p. (°C) = 161,8-162,3 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2922 (w), 1660 (s), 1051 (m), 820 (m); HRMS (EI⁺): 409,8290 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₄I₂O₂]: 409,8301; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94 (s, C6-H, C7-H), 6,99 (s, C2-H, C3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 182,3 (C1, C4), 147,7 (C6, C7), 138,0 (C2, C3), 133,0 (C4a, C8a), 93,8 (C5-I, C8-I).

[029] 5-iodo-8-metoxi-1,4-naftoquinona (4): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (76% de rendimento) cristais vermelhos; m.p. (°C) = 184,6-185,4 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2924 (w), 1656 (s), 1285 (m), 1026 (m); HRMS (ESI⁺): 314,9518 [M+H]⁺. Cald. para [C₁₁H₈IO₃]⁺: 314,9518; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, J = 9,0 Hz, C6-H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, C7-H), 6,91 (d, J = 10,2 Hz, C3-H), 6,82 (d, J = 10,2 Hz, C2-H), 3,99 (s, C9-H₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 183,6

(C4), 183,3 (C1), 160,4 (C8), 148,8 (C6), 139,2 (C2), 136,9 (C3), 132,4 (C4a), 122,4 (C8a), 118,8 (C7), 81,6 (C5-I), 56,7 (C9).

[030] 8-iodo-5-metoxi-2-metil-1,4-naftoquinona (5): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno/EtOAc 97:3); (88% de rendimento) cristais vermelhos; m.p. (°C) = 163,5-163,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2978 (w), 1647 (s), 1223 (m), 962 (m); HRMS (ESI⁺): 350,9492 [M+Na]⁺. Cald. para [C₁₂H₉IO₃Na]⁺: 350,9489; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (d, J = 9,0 Hz, C7-H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, C6-H), 6,63 (s, C3-H), 3,93 (s, C9-H₃), 2,11 (s, C10-H₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 184,2 (C1), 182,9 (C4), 160,1 (C5), 148,4 (C7), 146,1 (C2), 136,4 (C3), 132,7 (C8a), 122,3 (C4a), 118,6 (C6), 81,8 (C8-I), 56,7 (C9), 16,3 (C10).

[031] 5-iodo-8-metilcarboxilato-1,4-naftoquinona (6): sintetizada com pequenas modificações no procedimento geral [AgNTf₂ (27 mol%, 10,5 mg), [RhCp*Cl₂]₂ (5 mol%, 3,1 mg)]; tempo de reação de 8 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (57% de rendimento) pó alaranjado; m.p. (°C) = 123,9-124,7 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2922 (w), 1731 (s), 1667 (s), 1322 (m), 1078 (s); HRMS (EI⁺): 341,9388 [M]⁺. Cald. para [C₁₂H₇IO₄]: 341,9389; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (d, J = 8,2 Hz, C6-H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, C7-H), 7,05 (d, J = 10,3 Hz, C3-H), 6,95 (d, J = 10,3 Hz, C2-H), 3,97 (s, C10-H₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 182,8 (C1), 182,4 (C4), 169,0 (C9), 148,0 (C6), 139,4 (C3), 137,2 (C2), 134,9 (C8), 131,9 (C7), 131,4 (C8a), 131,0 (C4a), 94,1 (C5-I), 53,2 (C10).

[032] 5-iodo-6-metoxi-1,4-naftoquinona (7): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (75% de rendimento) cristais alaranjados; m.p. (°C) = 213,6-214,8 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2988 (w), 1662 (s), 1279 (m), 1020 (m); HRMS (ESI⁺): 336,9344 [M+Na]⁺. Cald. para [C₁₁H₇IO₃Na]⁺: 336,9332; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (d, J = 8,6 Hz, C8-H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, C7-H), 6,99 (d, J = 10,2 Hz, C3-H), 6,88 (d, J = 10,2 Hz, C2-H), 4,03 (s, C9-H₃); ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 184,0 (C4), 183,0 (C1), 163,2 (C6), 139,7 (C3), 136,9 (C2), 133,0 (C4a), 129,9 (C8), 127,8 (C8a), 113,6 (C7), 87,2 (C5-I), 57,2 (C9).

[033] 5-iodo-7-metil-1,4-naftoquinona (8): tempo de reação de 3 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (63% de rendimento) pó alaranjado escuro; m.p. ($^{\circ}\text{C}$) = 127,1-128,4 (Petrol/ CH_2Cl_2); IR (sólido, cm^{-1}) v: 2923 (w), 1665 (s), 1313 (m), 844 (m); HRMS (EI^+): 297,9491 $[\text{M}]^+$. Cald. para $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{IO}_2]$: 297,9492; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17 (d, $J = 1,8$ Hz, C6-H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, C8-H), 6,97 (d, $J = 10,3$ Hz, C3-H), 6,89 (d, $J = 10,3$ Hz, C2-H), 2,42 (s, C9- H_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 183,9 (C1), 182,9 (C4), 148,6 (C6), 145,1 (C7), 139,8 (C3), 136,9 (C2), 133,9 (C8a), 128,4 (C4a), 128,2 (C8), 93,0 (C5-I), 21,1 (C9).

[034] 5-iodo-6,7-dimetoxi-1,4-naftoquinona (9): tempo de reação de 3 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (67% de rendimento) pó alaranjado; m.p. ($^{\circ}\text{C}$) = 167,4-168,6 (Petrol/ CH_2Cl_2); IR (sólido, cm^{-1}) v: 2924 (w), 1567 (s), 1316 (m), 1035 (m); HRMS (ESI^+): 366,9438 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Cald. para $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}_4\text{Na}]^+$: 366,9450; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,64 (s, C8-H), 6,94 (d, $J = 10,2$ Hz, C3-H), 6,86 (d, $J = 10,2$ Hz, C2-H), 4,02 (s, C10- H_3), 3,90 (s, C9- H_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 183,4 (C1), 182,7 (C4), 155,6 (C7), 154,2 (C6), 140,1 (C3), 136,2 (C2), 131,6 (C8a), 125,4 (C4a), 110,5 (C8), 93,6 (C5-I), 60,6 (C9), 56,5 (C10).

[035] 2-bromo-5-iodo-1,4-naftoquinona (10): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (59% de rendimento) cristais alaranjados; m.p. ($^{\circ}\text{C}$) = 159,5-160,6 (Petrol/ CH_2Cl_2); IR (sólido, cm^{-1}) v: 2923 (w), 1677 (s), 1232 (m), 1062 (m); HRMS (EI^+): 361,8454 $[\text{M}]^+$. Cald. para $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{IO}_2]$: 361,8439; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,40 (d, $J = 7,2$ Hz, C6-H), 8,25 (d, $J = 7,7$ Hz, C8-H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, C7-H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 180,5 (C4), 177,0 (C1), 148,7 (C6), 141,2 (C3), 137,9 (C2), 133,8 (C7), 133,6 (C8a), 130,5 (C4a), 128,9 (C8), 93,3 (C5-I).

[036] 2,3-dibromo-5-iodo-1,4-naftoquinona (11): sintetizada com pequenas modificações no procedimento geral [AgNTf₂ (27 mol%, 10,5 mg), [RhCp*Cl₂]₂ (5 mol%, 3,1 mg)], 65 °C e 75 W; tempo de reação de 4 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (61% de rendimento) cristais alaranjados; m.p. (°C) = 185,2-186,8 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2923 (w), 1674 (s), 1231 (m), 719 (m); HRMS (EI⁺): 439,7540. Cald. para [C₁₀H₃IBr₂O₂]: 439,7545; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, C6-H), 8,26 (d, *J* = 7,7 Hz, C8-H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, C7-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 174,9 (C1), 174,1 (C4), 148,9 (C6), 143,2 (C3), 140,7 (C2), 134,1 (C7), 133,3 (C8a), 130,1 (C4a), 129,3 (C8), 94,9 (C5-I).

[037] 2,3-dicloro-5-iodo-1,4-naftoquinona (12): sintetizada com pequenas modificações no procedimento geral [AgNTf₂ (27 mol%, 10,5 mg), [RhCp*Cl₂]₂ (5 mol%, 3,1 mg)]; tempo de reação de 8 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (61% de rendimento) cristais alaranjados; m.p. (°C) = 194,2-195,6 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3070 (w), 1676 (s), 1149 (m), 723 (m); HRMS (EI⁺): 351,8555 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₃IO₂]: 351,8538; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (d, *J* = 7,9 Hz, C6-H), 8,28 (d, *J* = 7,7 Hz, C8-H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, C7-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 175,0 (C1), 174,2 (C4), 149,1 (C6), 144,0 (C3), 142,1 (C2), 134,2 (C7), 133,5 (C8a), 130,1 (C4a), 128,8 (C8), 94,5 (C5-I).

[038] 5-hidroxi-6-iodo-1,4-naftoquinona (13): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (88% de rendimento) cristais vermelhos; m.p. (°C) = 179,8-180,1 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3021 (w), 1698 (s), 1270 (m), 830 (m); HRMS (EI⁺): 299,9280 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₅IO₃]: 299,9283; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,73 (s, O-H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, C7-H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, C8-H), 6,96 (s, C2-H, C3-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190,0 (C4), 183,8 (C1), 160,1 (C5), 146,1 (C7), 139,8 (C3), 138,0 (C2), 131,5 (C8a), 120,1 (C8), 114,2 (C4a), 94,9 (C6-I).

[039] 5-hidroxi-6,8-diiodo-1,4-naftoquinona (14): sintetizada com pequenas modificações no procedimento geral (NIS, 250 mol%, 56,2 mg) tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (82% de rendimento) cristais roxos; m.p. (°C) = 163,4-165,8 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3002 (w), 1613 (s), 1211 (m), 911 (m); HRMS (EI⁺): 425,8241 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₄I₂O₃]: 425,8250; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 13,54 (s, O-H), 8,80 (s, C7-H), 7,04 (d, J = 10,2 Hz, C2-H), 6,96 (d, J = 10,2 Hz, C3-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 189,2 (C4), 182,0 (C1), 161,7 (C5), 158,5 (C7), 140,4 (C2), 136,5 (C3), 130,0 (C8a), 115,8 (C4a), 96,0 (C6-I), 83,0 (C8-I).

[040] 5-hidroxi-6-iodo-2-metil-1,4-naftoquinona (15): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (85% de rendimento) cristais vermelhos; m.p. (°C) = 125,1-125,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3048 (w), 1687 (s), 1198 (m), 854 (m); HRMS (ESI⁺): 314,9431 [M+H]⁺. Cald. para [C₁₁H₈IO₃]: 314,9513; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,82 (s, O-H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, C7-H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, C8-H), 6,81 (s, C3-H), 2,19 (s, C9-H₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 189,9 (C4), 184,3 (C1), 159,9 (C5-OH), 150,0 (C2), 145,6 (C7), 134,8 (C3), 131,9 (C8a), 120,3 (C8), 114,4 (C4a), 94,4 (C6-I), 16,5 (C9).

[041] 6-iodo-5-metoxi-1,4-naftoquinona (16): (91% de rendimento) pó amarelo; m.p. (°C) = 152,3-152,8 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3014 (w), 1699 (s), 1199 (m), 867 (m); HRMS (ESI⁺): 336,9329 [M+Na]⁺. Cald. para [C₁₁H₇IO₃Na]⁺: 336,9332; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, J = 8,2 Hz, C7-H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, C8-H), 6,95 (d, J = 10,3 Hz, C2-H), 6,90 (d, J = 10,3 Hz, C3-H), 3,93 (s, C9-H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 184,4 (C1), 183,3 (C4), 159,2 (C5), 144,7 (C7), 139,9 (C2), 136,9 (C3), 134,1 (C8a), 124,2 (C8), 124,1 (C4a), 104,2 (C6-I), 61,8 (C9).

[042] 6-iodo-5-metoxi-2-metil-1,4-naftoquinona (17): (92% de rendimento) pó amarelo; m.p. (°C) = 117,3-118,1 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v:

2985 (w), 1689 (s), 1321 (m), 902 (m); HRMS (ESI⁺): 328,9656 [M+H]⁺. Cald. para [C₁₂H₁₀IO₃]: 328,9669; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, C7-H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, C8-H), 6,76 (s, C3-H), 3,91 (s, C10-H₃), 2,17 (s, C9-H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,0 (C1), 183,3 (C4), 158,9 (C5), 146,3 (C2), 144,3 (C7), 136,9 (C3), 134,4 (C8a), 124,4 (C8), 124,3 (C4a), 103,8 (C6-I), 61,8 (C10), 15,9 (C9).

[043] 6-iodo-5-amino-1,4-naftoquinona (18): tempo de reação de 2 horas; purificação em coluna cromatográfica (tolueno); (41% de rendimento) pó roxo; m.p. (°C) = 181,2-182,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) ν: 3078 (w), 1720 (s), 1380 (m), 923 (m); HRMS (EI⁺): 298,9433 [M]⁺. Cald. para [C₁₀H₆INO₂]: 298,9443; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, C7-H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, C8-H), 6,90 (d, *J* = 10,3 Hz, C3-H), 6,86 (d, *J* = 10,3 Hz, C2-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 186,7 (C4), 185,0 (C1), 149,2 (C5), 144,8 (C7), 140,1 (C3), 137,2 (C2), 132,9 (C8a), 117,5 (C8), 111,9 (C4a), 95,1 (C6-I).

[044] Procedimento geral para as reações de Heck: em uma glovebox ou manifold, um tubo de reação re-selável seco no forno foi carregado com 2 (0,10 mmol, 28,4 mg), Pd(d^tbpf)Cl₂ (5 mol%, 3,7 mg) e cloreto de tetrabutilamônio (36 mol%, 10,0 mg). O tubo foi removido da glovebox ou mantido no manifold, onde se manteve uma atmosfera inerte no mesmo. Foram adicionados as olefinas correspondentes (0,30 mmol), Cy₂NMe (150 mol%, 0,15 mmol, 32,0 μL) e *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) por meio de seringa e o tubo foi selado. A mistura foi aquecida a 110 °C por 24 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, nas condições indicadas.

[045] Etil (*E*)-3-(5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)acrilato (19): acrilato de etila (0,30 mmol, 32,6 μL) foi usado; purificação em coluna cromatográfica (hexano/EtOAc 5:1); (66% de rendimento) pó amarelo; m.p. (°C) = 133,8-

134,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2909 (w), 1717 (s), 1654 (s), 1322 (m), 1193 (m), 773 (m); HRMS (ESI⁺): 279,0629 [M+Na]⁺. Cald. para [C₁₅H₁₂NaO₄]⁺: 279,0628; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (d, *J* = 15,9 Hz, C9-H), 8,17 (dd, *J* = 7,2, 1,9 Hz, C8-H), 7,87 – 7,68 (m, C6-H, C7-H), 6,96 (s, C2-H, C3-H), 6,27 (d, *J* = 15,9 Hz, C10-H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, C12-H₂), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, C13-H₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 186,2 (C4), 184,6 (C1), 166,2 (C11), 144,0 (C9), 140,0 (C3), 137,2 (C2), 137,2 (C8a), 134,1 (C6), 133,6 (C7), 133,1 (C5), 129,0 (C4a), 128,1 (C8), 122,8 (C10), 60,7 (C12), 14,3 (C13).

[046] (*E*)-5-stirilnaftaleno-1,4-naftoquinona (20): estireno (0,30 mmol, 34,3 µL) foi usado; purificação em coluna cromatográfica (hexano/EtOAc 5:1); (51% de rendimento) pó vermelho; m.p. (°C) = 140,8-141,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 2956 (w), 1717 (s), 1632 (s), 1278 (m), 1100 (m), 790 (m); HRMS (EI⁺): 260,0822. Cald. para [C₁₈H₁₂O₂]⁺: 260,0837; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (d, *J* = 16,1 Hz, C9-H), 8,10 (dt, *J* = 7,6, 1,2 Hz, C8-H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, C6-H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, C7-H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 16,2 Hz, C10-H), 6,95 (d, *J* = 1,0 Hz, C2-H, C3-H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 187,0 (C4), 185,2 (C1), 140,5 (C2), 140,2 (C5), 137,1 (C8a), 136,9 (C3), 133,5 (C10), 133,5 (C6), 133,3 (C7), 128,8 (C13, C15), 128,3 (C10, C14), 127,9 (C4a), 127,7 (C9), 127,1 (C12, C16), 126,5 (C8).

[047] 5-fenil-1,4-naftoquinona (21): Em uma glovebox ou manifold, um tubo de reação re-selável seco no forno foi carregado com 2 (0,10 mmol, 28,4 mg), Pd(d^tbpf)Cl₂ (5 mol%, 3,7 mg) e CsF (0,20 mmol, 30,0 mg). O tubo foi removido da glovebox ou mantido no manifold, onde se manteve uma atmosfera inerte no mesmo. Foram adicionados PhSnBu₃ (0,12 mmol, 40,0 µL) e *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) por meio de seringa e o tubo foi selado. A mistura foi aquecida a 45 °C por 18 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celite e

concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (tolueno); (75% de rendimento) pó alaranjado; m.p. (°C) = 165,5-166,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3050 (w), 1658 (s), 1279 (s), 698 (s); HRMS (EI⁺): 234,0672 [M]⁺. Cald. para [C₁₆H₁₀O₂]: 234,0681; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, C8-H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, C7-H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, C6-H), 7,48 – 7,36 (m, C11-H, C12-H, C13-H), 7,29 – 7,21 (m, C10-H, C14-H), 6,94 (d, *J* = 10,3 Hz, C2-H), 6,82 (d, *J* = 10,3 Hz, C3-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 185,2 (C4), 185,1 (C1), 143,7 (C5), 141,0 (C9), 140,3 (C3), 137,5 (C6), 137,0 (C2), 133,2 (C8a), 132,8 (C7), 129,1 (C4a), 128,1 (C10, C11, C13, C14), 127,4 (C12), 126,4 (C8).

[048] 5-(feniletinil)-1,4-naftoquinona (22): Em uma glovebox ou manifold, um tubo de reação re-selável seco no forno foi carregado com 2 (0,10 mmol, 28,4 mg), e (feniletinil)cobre (26,4 mg, 0,16 mmol). O tubo foi removido da glovebox ou mantido no manifold, onde se manteve uma atmosfera inerte no mesmo. Piridina (1 mL) foi adicionada por meio de seringa e o tubo foi selado. A mistura foi aquecida a 70 °C por 40 minutos. Após resfriamento, a mistura reacional foi concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (tolueno); (64% de rendimento) pó verde; m.p. (°C) = 101,8-102,9 (Petrol/CH₂Cl₂); IR (sólido, cm⁻¹) v: 3059 (w), 1667 (s), 1289 (m), 756 (m); HRMS (EI⁺): 258,0685 [M]⁺. Cald. para [C₁₈H₁₀O₂]: 258,0681; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, C8-H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, C6-H), 7,76 – 7,65 (m, C12-H, C16-H, C7-H), 7,45 – 7,34 (m, C13-H, C14-H, C15-H), 7,00 (d, *J* = 10,3 Hz, C3-H), 6,96 (d, *J* = 10,3 Hz, C2-H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 184,6 (C1), 183,8 (C4), 139,9 (C3), 139,7 (C6), 137,2 (C2), 132,9 (C8a), 132,7 (C7), 132,1 (C12, C16), 131,4 (C4a), 129,0 (C14), 128,4 (C13, C15), 126,6 (C8), 123,0 (C5), 123,0 (C11), 95,8 (C10), 88,3 (C9).

Exemplo 2: Ensaios biológicos com os derivados

[049] Foram usados Ratos Albino-Suíços nos ensaios tripanocidas e de citotoxicidade, de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e estes foram realizados em condições de biossegurança. Todos os procedimentos de experimentação animal foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEUA / Fiocruz), licença LW 16/13.

[050] Os experimentos foram realizados com a cepa Y de *T. Cruzi*. As soluções estoque dos compostos foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO), sendo que a concentração final nunca excedendo 0,1%. Experimentos preliminares mostraram que em concentrações de até 0,5%, o DMSO não possui efeito deletério sobre os parasitas. Tripomastigotas sanguíneas foram obtidas de ratos Albino-Suíços, infectados no auge de parasitemia por centrifugação diferencial. Os parasitas foram ressuspensos para uma concentração de 10×10^6 células/mL em meio de DMES. Esta suspensão (100 µL) foi adicionada ao mesmo volume de cada um dos compostos, previamente preparados em duas vezes às concentrações finais desejadas. A incubação foi realizada em microplacas de 96 poços (Nunc Inc., Rochester, EUA) a 37 °C por 24h. Benzonidazol (Lafepe, Brasil), o medicamento padrão para tratamento de pacientes chagásicos, foi utilizado como controle. Contagem de células foi realizada em uma câmara de Neubauer, e a atividade dos compostos correspondentes à concentração que levaram a 50% da lise dos parasitas foi expressa como IC₅₀/24 h.

[051] Os ensaios de citotoxicidade para células de mamíferos foram realizados utilizando culturas primárias de macrófagos peritoneais obtidos a partir de ratos Albino-Suíços. Para as experiências, $2,5 \times 10^4$ células em 200 µL de meio RPMI-1640 (pH 7,2 mais 10% de soro bovino fetal e 2 mM de glutamina) foram adicionados a cada poço de uma placa de microtitulação

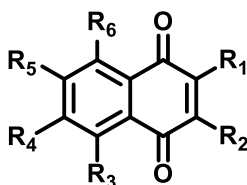
de 96 poços e incubado por 24 h a 37 °C. O tratamento das culturas foi realizado em frasco meio suplementado (200 mL/poço) durante 24 h a 37°C. Depois deste período, foram retirados 110 µL do meio e foram adicionados descartados e 10 µL de PrestoBlue (Invitrogen) foram adicionados para completar o volume final de 100 µL. Assim, a placa foi incubada durante 2 h e a medição foi realizado a 560 e 590 nm, conforme recomendado pelo fabricante. Os resultados foram expressos como a diferença na porcentagem de redução entre células tratadas e não tratadas, sendo o valor LC₅₀ correspondente à concentração que leva a dano de 50% das células de mamífero. Os resultados de IC₅₀ e LC₅₀ estão demonstrados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Atividade dos derivados sintéticos (**Figura 2**) contra tripomastigotas sanguíneas de *T. cruzi* (cepa Y) a 37 °C, citotoxicidade para células de mamíferos e Índice de seletividade (SI).

Composto	IC ₅₀ /24 h (µM)	LC ₅₀ /24 h (µM)	SI
2	0,59 ± 0,08	11,49 ± 0,54	19,5
3	0,22 ± 0,07	12,93 ± 1,43	28,8
4	3,54 ± 0,71	13,59 ± 0,79	3,8
5	7,57 ± 0,56	51,88 ± 10,42	6,9
6	1,61 ± 0,44	13,94 ± 0,21	8,7
7	1,17 ± 0,23	14,19 ± 3,21	12,1
8	0,49 ± 0,04	12,09 ± 0,24	24,7
9	1,62 ± 0,34	12,16 ± 0,16	7,5
10	1,38 ± 0,57	12,15 ± 0,15	8,8
11	2,25 ± 0,48	11,82 ± 0,37	5,3
12	7,26 ± 1,41	27,83 ± 5,17	3,8
13	42,0 ± 3,11	>100	>4,6
14	24,8 ± 4,49	>100	>5,1
15	0,99 ± 0,12	15,72 ± 3,49	15,8
16	1,35 ± 0,43	13,27 ± 1,73	9,8
17	4,06 ± 0,47	24,67 ± 6,51	6,1
18	0,56 ± 0,05	13,12 ± 1,16	23,4
19	6,03 ± 1,19	12,65 ± 0,26	2,1
20	0,19 ± 0,08	11,87 ± 0,43	62,5
21	1,24 ± 0,31	12,67 ± 0,10	10,2
22	2,20 ± 0,33	12,49 ± 0,23	5,7
Benzonidazol	9,68 ± 2,35	>4000	>413,2

REIVINDICAÇÕES

1. 1,4-naftoquinonas substituídas com atividade tripanocida caracterizadas por conter a seguinte fórmula geral:



Em que $R_1 = R_2 = R_5 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = R_6 = I$;

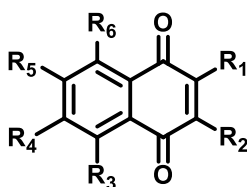
$R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$;

$R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$;

$R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OMe$ e $R_4 = I$; ou

$R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OMe$ e $R_4 = I$.

2. Composições farmacêuticas tripanocidas contendo as naftoquinonas definidas na reivindicação 1, caracterizadas por compreenderem excipientes farmacêutica e farmacologicamente aceitáveis e pelo menos uma das 1,4-naftoquinonas substituídas definidas pela fórmula:



Em que $R_1 = R_2 = R_5 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = R_6 = I$;

$R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$;

$R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OH$ e $R_4 = I$;

$R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OMe$ e $R_4 = I$; ou

$R_1 = Me$, $R_2 = R_5 = R_6 = H$, $R_3 = OMe$ e $R_4 = I$.

3. Uso das 1,4-naftoquinonas substituídas definidas em qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para o tratamento de Doença de Chagas.

4. Uso das composições definidas na reivindicação 2, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para o tratamento de Doença de Chagas.

DESENHOS

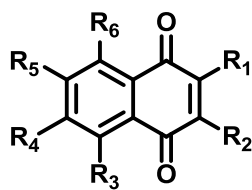


Figura 1

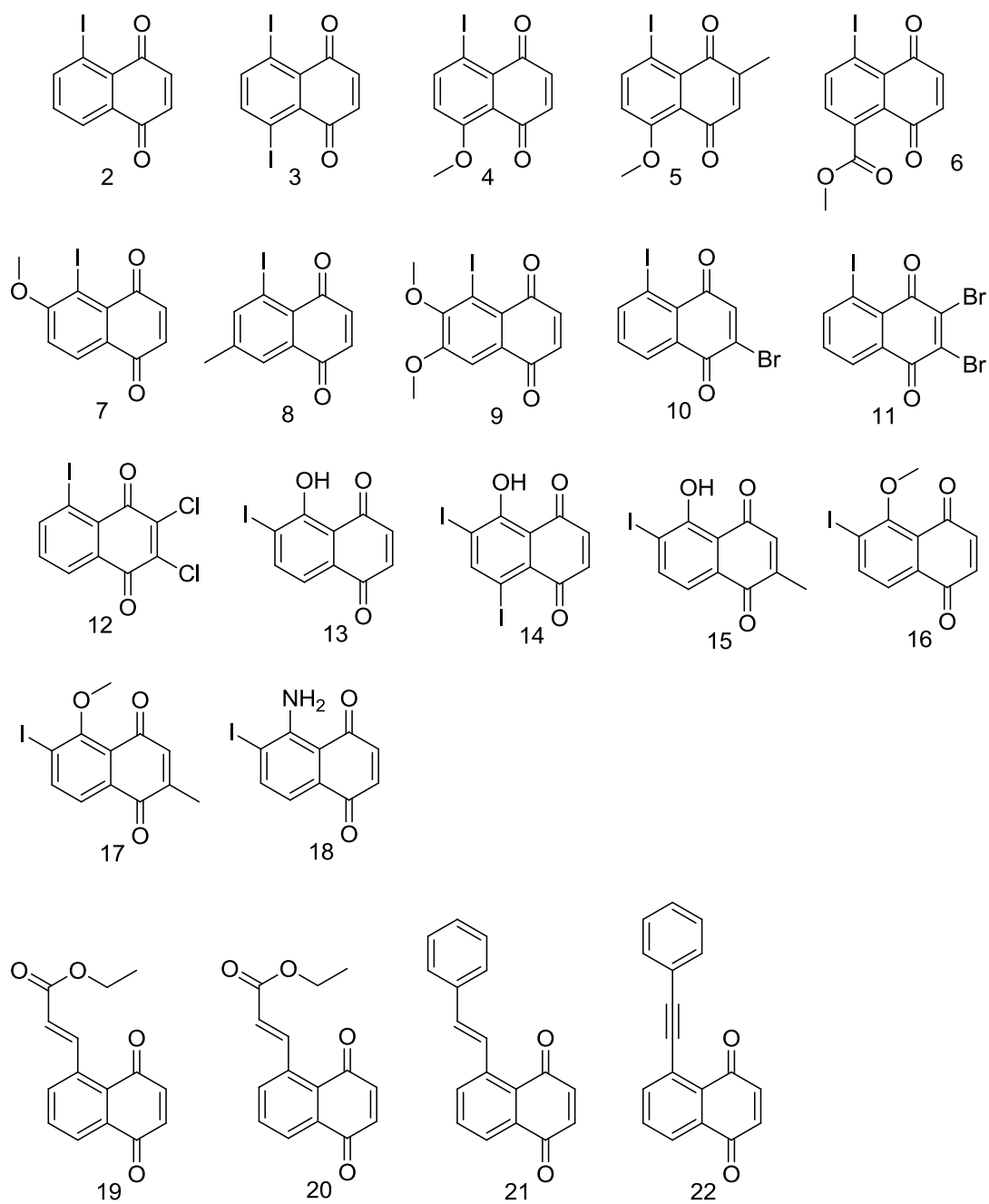


Figura 2

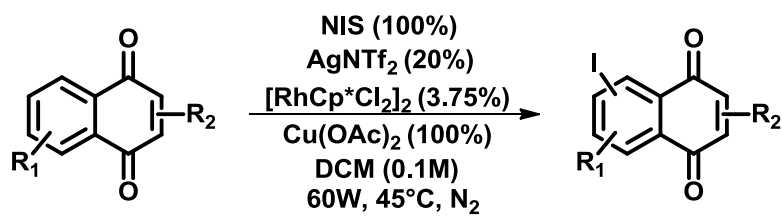


Figura 3