

# Derivados del 5-nitrofurano: desde Dodd y Stillman hasta nuestros días

MELINA MONASTERIOS\* Y MILAGROS AVENDAÑO

## Resumen

El presente trabajo constituye una revisión sobre la actividad antibacteriana y antichagásica, el mecanismo de acción, la toxicidad, la síntesis y estudios de modelado molecular de los derivados del 5-nitrofurano, desde el descubrimiento de su actividad antibacteriana hasta el presente. Estos compuestos han sido ampliamente usados en medicina humana y veterinaria por más de 60 años y en los últimos años se ha incrementado la investigación, ya que presentan otras actividades quimioterápicas como antifúngica, antituberculosa y amebicida. Los organismos susceptibles a ellos no crean resistencia, son relativamente poco tóxicos, se pueden formar derivados partiendo de esquemas sintéticos sencillos y de bajo costo y con la elucidación estructural del complejo de la enzima Tripanotión reductasa y su sustrato natural tripanotión, se puede lograr un diseño racional de estos derivados como agentes antichagásicos más específicos.

**Palabras clave:** Derivados del 5-nitrofurano, compuestos antichagásicos

## Abstract

The present work constitutes a review of the antibacterial and antichagasic activity, mechanism of action, toxicity, syntheses and molecular modeling studies of 5-nitrofurane derivatives, starting from the discovery of their therapeutic activity to our days. These compounds have been extensively used in human and veterinary medicine over a period of more than 60 years and in the last years these research increased due to the finding of other activities such as chemotherapeutic, antifungal, antitubercular and amebicide. Furthermore, the susceptible microorganism doesn't create resistance, they have relatively low toxicity and it is possible to create new derivatives through simple and costless synthetic schemes. Once the structural elucidation of the Trypanothione reductase enzyme and the natural tripanotion substrate complex have been completed, it can be accomplished a rational design of this derivatives as more specific antichagasic agents.

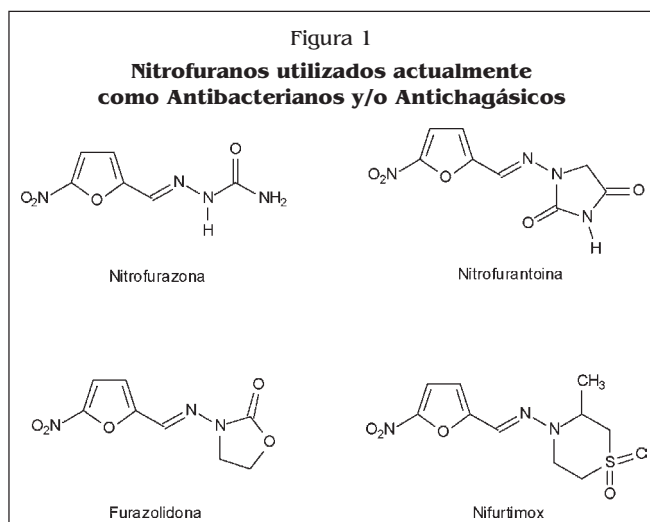
**Keywords:** 5-Nitrofurane Derivatives, Antitrypanosomal Compounds

## Actividad antibacteriana de los derivados del 5-nitrofurano

La utilidad de los derivados del furano en quimioterapia antibacteriana fue reconocida por primera vez por Dodd y Stillman en 1944, quienes descubrieron que la adición de un grupo nitro en la posición 5 de este anillo le confería, a estos compuestos, propiedades antibacterianas definidas (Dodd y Stillman, 1944). Las variaciones en la posición 2 del anillo han originado un gran número

de compuestos antimicrobianos, tres de ellos: Nitrofurazona, Nitrofurantoína y Furazolidona, fármacos de amplio espectro efectivos en medicina humana y veterinaria desde hace más de 50 años. La observación de que varios de estos derivados además de tener propiedades antibacteriana y antifúngica, presentaban actividad antiprotozoaria significativa y potencialmente útil llevó al descubrimiento de otro nitrofurano, Nifurtimox, que es usado como antiprotozoario en el tratamiento de la Tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas (Figura 1) (Delgado, 1991).

\* Unidad de Química Medicinal. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Apdo. 40109 Caracas 1040-A. Venezuela. Telf.: (58)212.6052757. Fax. (58)212.6052707. E mail: [melinalf@yahoo.es](mailto:melinalf@yahoo.es)

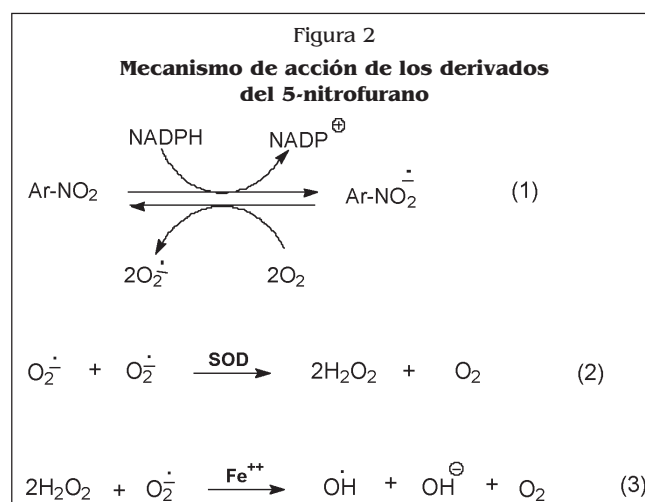


Los nitrofuranos poseen acción bacteriostática y bactericida *in vitro* según la concentración utilizada y actúan sobre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Townson y col., 1994), siendo mucho más activos contra bacterias anaeróbicas, las cuales contienen un sistema enzimático altamente eficiente que reduce el grupo nitro; son menos activos contra bacterias aeróbicas y bacterias anaeróbicas facultativas, y pierden totalmente su actividad frente a bacterias que no tienen el mecanismo enzimático para la nitrorreducción (Hof, 1989). Son susceptibles a estos fármacos: a) *cocos Gram-positivos*, como el *Staphylococcus aureus* o estafilococo, el *Streptococcus pyogenes* o estreptococo β-hemolítico y *Streptococcus faecalis* o enterococo; b) *bacilos Gram-positivos*, como el *Bacillus anthracis* y el género *Clostridium*; c) *bacilos Gram-negativos*, como la *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, y los géneros *Salmonella* y *Shigella*, siendo menos sensibles el *Enterobacter aerogenes*, la *Bordetella pertussis*, poco el *Proteus mirabilis* y el *Proteus vulgaris*, siendo prácticamente no susceptible la *Pseudomonas aeruginosa* (Brock y col., 1994; Litter, 1988) y especies de *Klebsiella* que se han vuelto resistentes (Shahverdi y col., 2003).

La Nitrofurantoina se ha utilizado como fármaco alternativo en el tratamiento de infecciones del tracto urinario causadas por cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a la Vancomicina, debido a la sensibilidad *in vitro*, relativamente alta, que presentan la mayoría de las especies de *Enterococcus* (Zhanel y col., 2001). La Furazolidona se ha empleado en el tratamiento de ulcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*. Diversos grupos de investigadores han utilizado Furazolidona, conjuntamente con Claritromicina y Omeprazol en pacientes con úlcera duodenal causada por esta bacteria, obteniendo muy buenos resultados, concluyendo que esta terapia puede erradicar completamente la enfermedad (Graham y col., 2000; Dani y col., 1999; Liu y col., 1999). Otro

uso importante que se le ha dado a la Furazolidona y a la Nitrofurantoina es en el tratamiento experimental de neumonía causada por *Pneumocystis carinii* (PCP), principal agente causante de neumonía en pacientes inmunodeprimidos, debido a que varias clases de fármacos como las diamidinas y los nucleósidos de purina, que presentan también actividad tripanocida, han mostrado actividad contra este microorganismo (Toropchin y col., 2003; Walter y col., 1991).

La actividad antibacteriana de los derivados del furano depende de la presencia del grupo nitro en posición 5 y muchas variaciones de la cadena lateral presente en posición 2. El mecanismo de acción de estos fármacos radica en la toxicidad de los radicales libres generados en su reducción. Estos agentes ejercen múltiples efectos sobre la célula bacteriana, incluyendo la inhibición del metabolismo de los carbohidratos y daño en el ADN, lo cual parece ser la causa principal de su toxicidad bacteriana. Se conoce que los nitrofuranos son activados por el sistema de nitrorreductas antibacterianas en microorganismos susceptibles. Los daños al ADN y la muerte celular de bacterias y protozoarios son ocasionados por especies intermediarias altamente reactivas tales como los radicales libres que se producen durante el proceso de reducción, debido a que el radical anión nitroaril reducido puede ser oxidado por el oxígeno molecular para producir aniones superóxido (1). Seguidamente se produce peróxido de hidrógeno bajo la influencia de la enzima superóxido dismutasa (SOD) (2), el cual interactúa con un radical anión superóxido adicional, produciendo radicales hidroxilos ionizantes tóxicos (3) (Figura 2) (Gringauz, 1997). Los derivados del 5-nitrofurano, que son reducidos fácilmente, muestran actividad contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Esto parece ser debido a la presencia de dos tipos de enzimas nitrorreductas, que ya han sido descritas para *E. coli*, una sensible al oxígeno que es capaz de reducir los nitrofuranos sólo en ausencia de oxígeno y otra insensible al oxígeno,



que reduce los nitrofuranos bajo condiciones aeróbicas (Bryant y col., 1981).

La relación entre la estructura de los derivados del nitrofurano y su actividad antibacteriana ha sido discutida desde varios puntos de vista y se han obtenido las siguientes conclusiones: el grupo nitro es indispensable, su ausencia del grupo nitro origina muy poca o ninguna actividad. La introducción de un doble enlace conjugado  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}=\text{N}-$ , entre el grupo nitrofuril y la parte final del sustituyente en posición 2, es un grupo complementario e incrementa la actividad. Se ha demostrado que los nitrofuranos interfieren con varias enzimas del sistema reductivo de las bacterias, y hay una correlación entre el potencial de reducción del grupo nitro y la actividad antibacteriana, de manera tal se incrementa cuando el potencial de reducción del grupo nitro se hace menos negativo. Los efectos inductivo y resonante del sustituyente en posición 2 influyen dicho potencial, por esta razón los derivados del furano que tienen un grupo carbonilo conjugado en esta posición son reducidos más fácilmente, debido a que el radical anión formado en el paso inicial de reducción está estabilizado por resonancia (Akerblom, 1974).

En estudios realizados de los patrones de resistencia bacteriana se ha demostrado que el nivel de resistencia a Furazolidona y a Nitrofurantoína en comparación con otros agentes antibacterianos es bajo. La susceptibilidad de cepas de especies de *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio alginolyticus*, *Aeromonas hydrophyla* y *Plesimonas shigelloides* derivada de estudios realizados en pacientes sintomáticos, indica que la sensibilidad de estos organismos es estable (Litter, 1988).

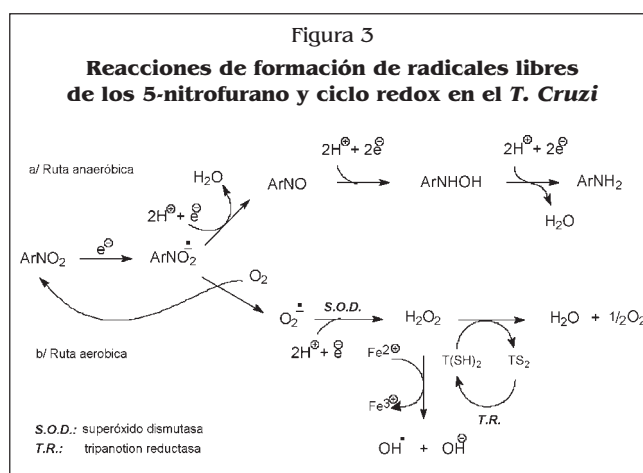
## Utilidad de los 5-Nitrofuranos en la Quimioterapia Antichagásica

La enfermedad de Chagas, por definición es la infección de mamíferos y triatomas producida por un protozoo flagelado, el *Trypanosoma cruzi*. Fue descubierta en 1909 en el estado de Minas Gerais (Brasil) por el Dr. Carlos Chagas, y en su honor fue nombrada. Según informe de la Organización Mundial de la Salud 2002, la enfermedad de Chagas afecta alrededor de 24 millones de personas y se estima que hay más de 100 millones de personas expuestas al riesgo de infección (WHO, 2002). Hasta ahora, esta enfermedad ha desafiado todos los intentos de desarrollar una quimioterapia eficiente y segura. A pesar de que se ha utilizado una gran cantidad de fármacos en contra del *T. cruzi*, pocos han sido los avances logrados; esto es comprensible debido a que los altos costos del proceso, además de las pocas esperanzas de un retorno financiero favorable sobre la inver-

sión en investigación, han desmotivado a muchas compañías farmacéuticas (Castro, 1993).

En la actualidad, los únicos fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas son los nitroheterociclos, el nitrofurano Nifurtimox (Lampit<sup>®</sup>), cuya producción hasta ahora no ha sido discontinuada, y el 2-nitroimidazol Benznidazol (Rochagan<sup>®</sup>). Ambos fármacos son efectivos en la reducción de la severidad de la enfermedad de Chagas aguda y congénita, pero no son efectivos en la fase crónica, pueden ser administrados por períodos extensos de tiempo, a menudo causan severos efectos adversos y la cura de la parasitosis solamente es alcanzada por el 50% de los pacientes tratados (Muelas y col., 2002).

La reducción de los derivados del 5-nitrofurano a radical anión nitro, seguida de una autooxidación de este radical con generación de radical anión oxígeno y de otros productos de reducción del oxígeno tal como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, son los responsables del efecto tripanocida de estos fármacos (Figura 3) (Docampo y col., 1981a; Docampo y col., 1981b; Chauvière y Pieré, 2000). Se considera, entonces, que estos compuestos derivados del nitrofurano actúan superando la habilidad limitada de los parásitos para soportar la presión oxidante, propiciando un daño inducido por radicales libres en el ácido desoxirribonucleico y en los lípidos de las membranas del parásito (Docampo y col., 1981c).



Los derivados del 5-nitrofurano inhiben la reducción de la tripanotión disulfuro por la tripanotión reductasa, reduciéndose ellos mismos, sufriendo un clásico ciclo redox en aire para formar las especies reactivas de oxígeno tales como superóxido y peróxido de hidrógeno. Como el tripanotión ditiol es un captador de radicales libres, al bajar los niveles de este metabolito las células del parásito se vuelven hipersensibles al daño oxidante (Fairlamb, 1990). La utilización de la enzima en estos derivados del nitrofurano constituye una subversión de su rol normal antioxidante en el parásito; por tal motivo

estos compuestos fueron denominados substratos «subversivos» para la tripanotión reductasa (Docampo, 1990). Investigaciones realizadas más recientemente con varios compuestos representativos: 2-nitroimidazoles, 5-nitroimidazoles y 5-nitrofuranos, arrojaron como resultado que el Nifurtimox y compuestos relacionados actúan en el ciclo redox, mientras que otros compuestos más activos, como el 5-nitroimidazol Megazol, actúan como recolectores de tioles particularmente para la tripanotión, el cofactor de la tripanotión reductasa (Maya y col., 2003). El incremento en el conocimiento de la biología básica del *T. cruzi* está permitiendo la producción de una quimioterapia nueva, desarrollada racionalmente y específica para la enfermedad de Chagas (Urbina y Docampo, 2003; Szajnman y col., 2000).

### Efectos tóxicos de los nitrofuranos

Los nitrofuranos no son muy tóxicos; la Nitrofurazona, como es un fármaco de aplicación tópica, es capaz de producir fenómenos de hipersensibilidad local, o bien dermatitis y eczemas que desaparecen con la suspensión del fármaco. La Nitrofurantoína puede producir irritación gastrointestinal con anorexia, náuseas, vómitos y menos frecuentemente diarrea. Los efectos adversos más serios de la Nitrofurantoína son las reacciones pulmonares: puede presentarse neumonitis aguda con fiebre, tos y disnea. Estas reacciones son mediadas inmunológicamente; son más frecuentes en ancianos y se revierten rápidamente al cesar la terapia (Yao y Moellering, 1995). Recientemente se ha reportado la aparición de toxicidad hepática y pulmonar después de la administración conjunta, de manera crónica, de Nitrofurantoína con Flucanazol. Se cree que la toxicidad puede ser causada por una potencial interacción de los fármacos cuyo mecanismo aún no se conoce (Linnebur y Parnes, 2004).

Hacia finales de los años 80, en Estados Unidos la FDA prohibió el uso de la Furazolidona y la Nitrofurazona en el tratamiento de infecciones en animales destinados a la producción de alimentos, basados en la idea de prevenir que sustancias carcinogénicas llegaran al consumo humano. La inducción al cáncer fue establecida en animales de laboratorio que recibían grandes cantidades de un nitrofurano dado, pero en humanos esto no ha sido determinado. Debido a esto se ha incrementado el interés en la evaluación toxicológica de estos compuestos, bien sea mediante estudios de citotoxicología *in vitro* o realización de bioensayos (Auro y col., 2004). También se han realizados estudios similares de toxicidad crónica y carcinogenicidad en ratones con el Nifurtimox (Iliatropoulos y col., 2006).

### Derivados sintéticos del 5-Nitrofurano

Desde la década de los cincuenta hasta la actualidad,

se han sintetizado muchos derivados del 5-nitrofurano y se ha evaluado su posible actividad antibacteriana, antichagásica y hasta antifúngica. Los primeros compuestos preparados fueron básicamente el resultado de una sustitución isostérica de los nitrógenos por carbonos, entre los que se destacan: los derivados de (2-(5-furil)vinil)azoles y azinas, los cuales fueron preparados mediante la condensación del 5-nitro-2-furfuraldehído con azoles y azinas, sustituidas con grupos metilos y metilenos activos. La mayoría de estos compuestos presentaron propiedades antibacterianas y algunos también actividad antifúngica y antiprotozoaria, 1 y 2 (Fujita y col., 1966). Los ésteres 3-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-5-oxo-2-isoxazolina-4-carboxilato de etilo 3, y 3-(2-(5-nitro-2-furil)vinil)-5-oxo-1-fenil-2-pirazolina-4-carboxilato de etilo 4, obtenidos a partir de la condensación del 3-(5-nitro-2-furil)acriloximalonato de dietilo con clorhidrato de hidroxilamina y clorhidrato de fenilhidrazina en etanol, que resultaron activos contra los microorganismos *E. coli*, *Staph. aureus* y *T. vaginalis* (Ito y Sugihara, 1966). Otros compuestos que resultaron activos fueron los derivados 4-(5-nitro-2-furil)-3-*n*-alquil-3-buten-2-ona 5, que se sintetizaron mediante la reacción de cetonas con el 5-nitrofurfural en presencia de ácido clorhídrico gas como nuevo catalizador (Ueno y Sakai, 1966). Se desarrollaron compuestos que combinaron la estructura de los 5-nitrofuranos con la de las sulfonamidas antibacterianas con miras a lograr una potente actividad antibacteriana 6 y 7 (Wada y col., 1969). Se sintetizaron derivados 5-nitro-2-furiltioéteres de estructura general 8 (Yoshina y col., 1971). En virtud de que Nitrofurantoína 9 era un potente agente antibacteriano, se sintetizaron análogos sustituidos en posición 3 con grupos aminoalquilo 10, que resultaron activos contra bacterias como *E. coli*, *Staph. aureus* y *S. pyogenes* (Spencer y col., 1973). La actividad de algunos 5-nitrofuranos como posibles agentes antibacterianos utilizados en infecciones del tracto urinario dirigió a la síntesis de una serie de derivados *N*-sustituidos 1-((5-nitrofuranyl)metilen)amino)-4-*y/o*-5-sustituidos-2-imidazolidin-onas 11, que fueron muy activos contra *E. coli* (Snyder y col., 1975) (Figura 4).

Entre derivados sintéticos más nuevos del 5-Nitrofurano se encuentran los análogos de la Nifuroxazida, el cual es un nitrofurano que se utilizó en el tratamiento de infecciones entéricas en la década de los 60, sin embargo fue sustituido por otros agentes más activos o menos tóxicos, y así prescrito en pocos países como segunda o tercera opción para el tratamiento de infecciones gastrointestinales. Sin embargo, en vista de la alarmante diseminación del fenómeno de la multiresistencia bacteriana, se ha enfocado un nuevo interés en este fármaco y en el año 1998 se sintetizaron nuevos derivados en los cuales se reemplazó el sustituyente hidroxilo en posición 4 del anillo bencénico por los

Figura 4

## Estructuras de algunos de los primeros derivados del 5-Nitrofurano sintetizados

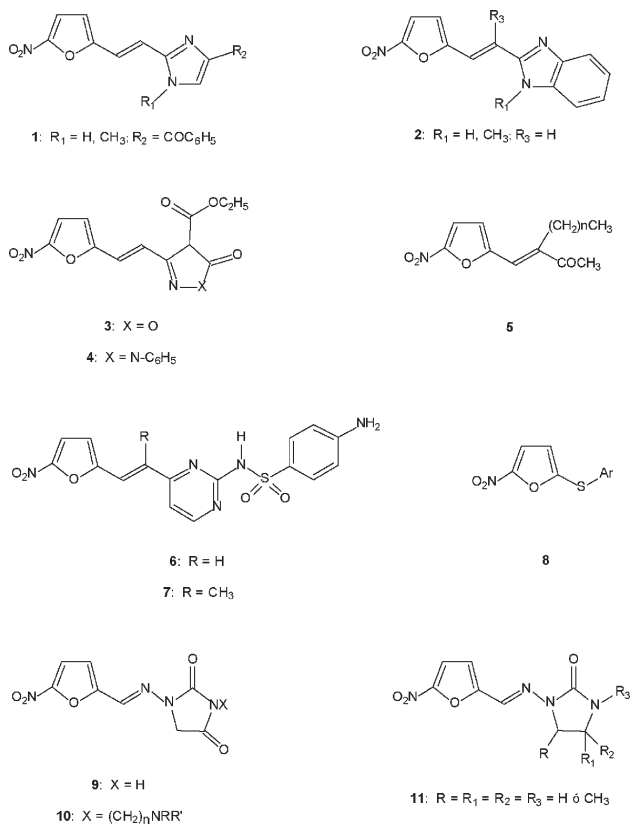
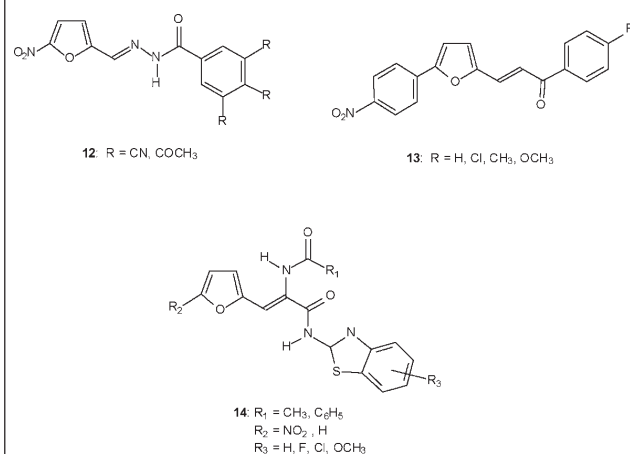


Figura 5

## Estructuras de derivados del 5-Nitrofurano sintetizados recientemente



grupos acetil y ciano 12 (Tavares y col., 1999; Tavares y col., 1997). Se han realizado modificaciones estructurales en los nitrofuranos con la finalidad de reducir su toxicidad, en la que se introdujo un fenilo entre el furano y el grupo nitro, obteniéndose cuatro nuevos compuestos 1-aril-3-[5-*p*-(nitrofenil)-2-furil]-2-propen-1-onas, partiendo de las acetofenonas sustituidas y *p*-nitrofenil furfuraldehído 13. La actividad antibacteriana de estos nuevos compuestos fue ensayada contra *E. coli*, *Staph. aureus* y *P. aeruginosa*, resultando algunos de estos derivados muy activos, especialmente contra la *E. coli* (Holla y col., 2001). Como un aporte a la investigación que se realiza en el campo de los derivados del furano, reportamos la síntesis, la caracterización estructural y la evaluación preliminar de la posible actividad antibacteriana de nuevos compuestos derivados del furano, benzotiazolilnitrofuranos 14. La estrategia de síntesis fue de tipo convergente y consistió en la obtención de un intermediario clave, denominado azalactona y su posterior acoplamiento con el 2-aminobenzotiazol sustituido (Monasterios y col., 2003; Charris y col., 2002) (Figura 5).

### Modelado molecular de los derivados del 5-Nitrofurano

Los primeros estudios de modelado molecular en

derivados del 5-nitrofurano se realizaron mediante una estrategia de tipo indirecto y se remontan al año 1964, 20 años después que fuera reportada su actividad antibacteriana por Dodd y Stilmann. Como era conocido que los efectos biológicos de estos compuestos involucra su paso por el ciclo redox y la producción del radical anión oxígeno, dos procesos en los cuales se requiere la formación del radical anión nitro, lo que a su vez depende de las propiedades electrónicas de las moléculas que pueden ser expresadas como descriptores de la química cuántica (Docampo y Stoppani, 1979), las primeras investigaciones fueron en esta dirección; así, Yoneda y Nitta determinaron cuatro índices de reactividad usando los métodos de combinación lineal de orbitales atómicos y orbitales moleculares (LCAO-MO) (Yoneda y Nitta, 1964). Seguidamente en 1967 Hirano y colaboradores, utilizando el método de orbital molecular de Hückel, calcularon parámetros electrónicos tales como la aproximación de superdeslocalizabilidad, la densidad electrónica de frontera y la energía del nivel desocupado más bajo y las correlacionaron con su actividad antibacteriana (Hirano y col., 1967).

Paulino y col. realizaron un estudio en derivados del Nifurtimox donde determinaron descriptores de química cuántica tales como la energía del orbital LUMO, densidad electrónica en átomos específicos y carga atómica neta en átomos relevantes, utilizando el método semiempírico MNDO-PM3 (Paulino y col. 1992). Otro estudio fue un análisis de QSAR en el que se incluyó como parámetro la energía del orbital LUMO que fue determinada por el método AM1, donde se concluyó que los compuestos que presentan sustituyente atractores de electrones son menos activos como antibacterianos, que los no sustituidos o los sustituidos con dadores de electrones (Pires y col., 2001). En un estudio novedoso de modelado

molecular se postuló un Farmacóforo tipo A (Conformación Bioactiva) para compuestos 5-nitroheterocíclicos con actividad antichagásica, basándose en la disposición espacial de los sustituyentes y en las distancias entre átomos considerados como relevantes para esta actividad quimioterápica (Monasterios y col., 1998). Otro estudio realizado consistió en el desarrollo de un modelo CoMFA-SIMCA con derivados de la Nitrofurazona con posible actividad antichagásica que describe los rasgos estructurales y electrónicos que deben estar presentes en un farmacóforo para la tripanotión reductasa (Martínez-Merino y col., 2001). En este mismo contexto se reportó una investigación de modelado molecular donde se diseñaron compuestos derivados del 5-nitrofurano que tendrían una forma complementaria al sitio activo de la tripanotión reductasa y de la glutatión reductasa (Paulino y col., 2002).

Recientemente se reportó un estudio computacional empleando métodos de mecánica cuántica y de mecánica molecular donde se determinaron los requerimientos estructurales, electrónicos y electrostáticos, que deben cumplir para que presenten actividad antibacteriana. Entre los requisitos para una potente actividad antibacteriana de estos derivados se encuentra una orientación espacial común propuesta como «Conformación Bioactiva», deficiencia electrónica en el LUMO, baja energía, baja densidad electrónica, potencial electrostático negativo en los oxígenos del grupo nitro y en el anillo nitrogenado del sustituyente, un área de potencial electrostático positivo que abarca el nitrógeno del grupo nitro y los protones del furano, y parece ser indispensable un potencial positivo en el C2 del furano. Finalmente podemos concluir que los resultados obtenidos confirman que su actividad depende de su función de aceptor de electrones y no de su reactividad (Monasterios y col., 2005).

En otra investigación muy relacionada se realizó una evaluación preliminar de la actividad antibacteriana, la determinación del potencial electrostático molecular y de propiedades electrónicas relevantes para su función de aceptores de un electrón de una serie de compuestos activos y análogos inactivos derivados del furano, previamente sintetizados por nuestro grupo de investigación, con la finalidad de establecer un patrón de superficie de potencial electrostático y los parámetros electrónicos que están presente en los compuestos activos y cómo varían cuando son inactivos. Entre estos requisitos encontramos que la superficie de potencial electrostático del anillo del furano parece ser importante para la actividad antibacteriana, debido a que debe haber un balance entre las áreas positivas y negativas, también parece ser importante el tamaño del área de potencial electrostático positivo presente en el sustituyente en posición dos del anillo del furano, porque de acuerdo a éste los compuestos pueden

ser activos contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (cuando es continua), o sólo contra Gram-negativas (cuando está interrumpida). Las energías asociadas al LUMO y al HOMO, difieren considerablemente en los compuestos activos y en los inactivos (Monasterios y col., 2006).

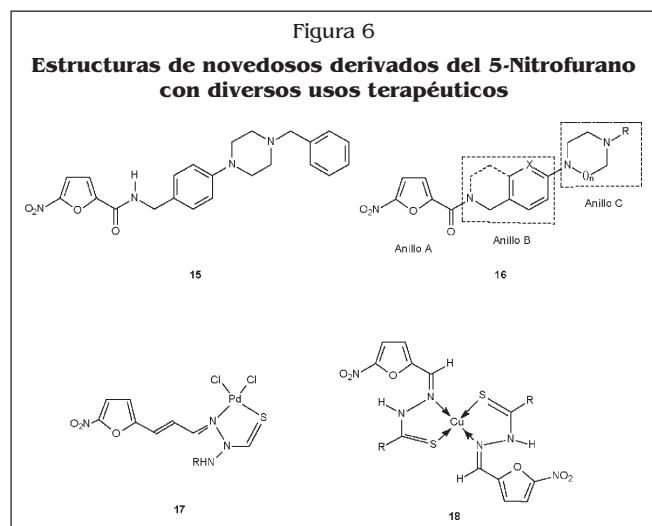
La elucidación de la estructura tridimensional de la enzima tripanotión reductasa (TryR) del *T. cruzi*, representó el primer paso para el diseño racional de fármacos contra la enfermedad de Chagas, ya que permite realizar estudios de modelado molecular directo o *docking* para los inhibidores de esta enzima, entre los cuales se encuentran los derivados del 5-nitrofurano. La TryR es una flavoenzima que ayuda a mantener un medio ambiente intracelular reducido en los tripanosomatidos; esta función protectora la realiza por la reducción del tripanotión disulfuro (T(S)<sub>2</sub>) a tripanotión ditiol (T(SH)<sub>2</sub>) (Meiering y col., 2005). Una de las primeras investigaciones fue la realizada por Bond y col. en la que se reportó la estructura del complejo TryR-T(S)<sub>2</sub>, con una resolución de 2,40 Å. De esta estructuras fueron inferidas las interacciones químicas involucradas en el reconocimiento de la enzima y la unión con el sustrato (Bond y col., 1999).

Posteriormente fue reportado un estudio de *docking* teórico en los sitios activos de la TryR y glutatión reductasa (GluR) con los sustratos naturales correspondientes T(S)<sub>2</sub>, glutatión disulfuro y con cuatro compuestos 5-nitrofurano, previamente diseñados como potenciales agentes antichagásicos, donde se encontró una correlación muy buena entre la actividad inhibitoria diferencial y la energía de interacción relativa (afinidad) (Iribarne y col., 2002). Aguirre y colaboradores desarrollaron unos nuevos derivados de tipo 5-nitro-2-furaldehído semicarbazonas, así como también 5-nitro-2-furfuriliden amino ésteres y sus análogos tiofenos, como potenciales agentes antichagásicos, que fueron diseñados usando cálculos con campos de fuerza del sitio catalítico de la enzima Tripanotión reductasa del *T. cruzi*. Los compuestos sintetizados fueron ensayados *in vitro* contra el *T. cruzi* y más de 75% de estos compuestos resultaron ser más activos que el Nifurtimox (Aguirre y col., 2004).

Más recientemente se realizó un *docking* serie de ocho compuestos derivados del 5-nitrofurano y el 5-nitrotiofeno con los tres posibles sitios de unión de la TryR y la GluR, a saber, el sitio activo, el sitio de interfase dimérica y el sitio de unión de la coenzima NADPH. Los resultados de *docking* sugieren que hay una tendencia general de los compuestos estudiados a formar complejos en el sitio de interfase de ambas enzimas TryR y GluR, indican también que la porción nitrofurano y nitrotiofeno tienen un papel predominante sobre el resto de la molécula, en la selección de una manera de unión no competitiva (Vega-Tejido y col., 2006).

## ¿Hacia dónde se dirige la investigación en derivados del 5-Nitrofurano?

La investigación en el campo de derivados del 5-nitrofurano tiene como objetivo la búsqueda de nuevos horizontes en lo que a quimioterapia se refiere y en lo que al descubrimiento de otro tipo de derivados activos. En este contexto está inmerso el descubrimiento de un nuevo compuesto líder derivado del 5-nitrofurano **15**, identificado en un programa de búsqueda de nuevos compuestos antituberculosos. En un esfuerzo para aumentar la biodisponibilidad de este nuevo compuesto, Tangallapally y colaboradores sintetizaron una serie de derivados usando tres esquemas de modificación, en el anillo A, anillo B y anillo C de estos derivados **16** (Tangallapally y col., 2006). Otras investigaciones novedosas que actualmente se están realizando con estos derivados es formar complejos con metales como el paladio y el cobre. De esta manera se ha reportado la síntesis y evaluación de la posible actividad antichagásica de complejos de nitrofuriltiosemicarbazona con paladio (II) **17**, los cuales mostraron una alta inhibición del crecimiento de *T. cruzi* (Otero y col., 2006). Así como también la síntesis y evaluación de la posible actividad contra el protozoo *E. histolytica* de complejos 5-nitrofurano-2-carboxaldehidotiosemicarbazonas con cobre (II) **18** (Sharma y col., 2005) (Figura 6).



Como un aporte adicional en el campo de estos compuestos derivados del 5-nitrofurano, y más específicamente en la elucidación de su mecanismo de acción, se realizó una investigación con miras a determinar la existencia de una correlación entre la actividad antibacteriana de estos derivados y su capacidad para ser reducidos en un medio químico *in vitro* como lo es la reacción de desplazamiento de gas de agua utilizando un complejo de rodio (I) inmovilizado sobre poli (4-vinilpiridina) como catalizador (Farkas y col., 2006).

## Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela por los financiamientos otorgados para el desarrollo y divulgación de las investigaciones realizadas.

## Referencias bibliográficas

- AGUIRRE G, CABRERA E, CERECETTO H, DI MAIO R, GONZÁLEZ M, SEONE G, DUFFAUT A, DENICOLA A, GIL MJ Y MARTÍNEZ-MERINO V. (2004). Design, synthesis and biological evaluation of new potent 5-nitrofuranyl derivatives as anti *Trypanosoma cruzi* agents. Studies of trypanothione binding site of trypanothione reductase as target for rational design. *Eur J Med Chem.* 39: 421-431.
- ÅKERBLOM EB. (1974). Synthesis and Structure-Activity Relationships of a serie of Antibacterially Active 5-(5-Nitro-2-furfurylidene)thiazolones, 5-(5-Nitro-2-furylpropenylidene) thiazolones y 6-(5-Nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazinones. *J Med Chem.* 17: 609-615.
- AURO A, SUMARO H, OCAMPO L Y BARRAGÁN A. (2004). Evaluation of the carcinogenic effects of Furazolidone and its metabolites in two fish species. *Pharmacogenomics J.* 4: 24-28.
- BROCK TD, MADIGAN MT, MARTINKO JM Y PARKER J. (1994). Biology of Microorganisms, 7<sup>a</sup> edition, Prentice Hall, Estados Unidos de Norteamérica.
- BOND CS, ZHANG Y, BERRIMAN M, CUNNINGHAM L, FAIRLAMB AH Y HUNTER NW. (1999). Crystal structure of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase in complex with trypanothione, and the structure-based discovery of the new natural products inhibitors. *Structure.* 7: 81-89.
- BRYANT DW, McCALLA DR, LEEKSMA M Y LANEUVILLE P. (1981). Tipe I Nitroreductases of Escherichia coli. *Can J Microbiol.* 27: 81-86.
- CASTRO SL. (1993). The challenge of Chagas' disease chemotherapy: An update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* 53: 83-98.
- CHARRIS J, MONASTERIOS M, DOMÍNGUEZ J, INFANTE W Y DE CASTRO N. (2002). Synthesis of some 5-Nitro-2-furfurylidene derivatives and their antibacterial and antifungal activities. *Heterocycl Comm.* 8: 275-280.
- CHAUVIÈRE G, VIODÉ C Y PÉRIÉ J. (2000). Nucleophilic Substitution Studies on Nitroimidazoles, and Applications to the Synthesis of Biological Active Compounds. *J Heterocyclic Chem.* 37: 119-126.
- DANI R, QUEIROZ DM, DIAS MG, FRANCO JM, MAGALHAES LC, MENDES GS, MOREIRA LS, DE CASTRO LP, TOPPA NH, ROCHA GA, CABRAL MM Y SALLES PG. (1999). Omeprazole, Clarithromycin and Furazolidone for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 13: 1647-1652.
- DELGADO JN Y REMERS WA. (1991). *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* 9<sup>na</sup> edition. J. B. Lippincott Company.
- DOCAMPO R Y STOFFANI AOM. (1979). Generation of superoxide anion and hydrogen peroxide induced by Nifurtimox in *Trypanosoma cruzi*. *Arch. Biochem Bioph.* 197: 317-321.

- DOCAMPO R, MASON RP, MOTTLEY C Y MUNIZ RPA. (1981 (b)). Generation of free radicals induced by Nifurtimox in mammalian tissues. *J Biol Chem.* 256: 10930-10933.
- DOCAMPO R, MORENO SNJ, STOPPANI AOM, LEON W, CRUZ FS, VILLALTA F Y MUNIZ RPA. (1981(a)). Mechanism of Nifurtimox Toxicity in different forms of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Pharmacol.* 30: 1947-1951.
- DOCAMPO R, MORENO SNJ Y STOPPANI AOM. (1981(c)). Nitrofuran enhancement of microsomal electron transport, superoxide anion production and lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys.* 207: 316-324.
- DOCAMPO R. (1990). Sensitive of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs. *Chemico-Biological Interactions.* 73: 1-27.
- DODD MC Y STILLMAN WB. (1944). The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J Pharmacol Exp. Ther.* 82: 11-18.
- FAIRLAMB AH. (1990). *Future prospects for the chemotherapy of human trypanosomiasis*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 84: 613-617.
- FARKAS ME, RODRÍGUEZ E, LONGO C, MONASTERIOS M, ORTEGA MC, RIVAS AB, PARDEY AJ Y MOYA SA. (2006). Reduction of nitrofuran compounds catalyzed by a Rhodium Complex immobilized on Poly-(4-vinylpyridine): A Relationship whit Antibacterial Activity. *J Chil Chem. Soc.* 50: 779-785.
- FUJITA A, ARITOMI J, MINAMI S Y TAKAMATSU H. (1966). Studies on Nitrofurans Derivatives V. Synthesis of (2-5-Nitro-2-furyl)vinilazoles and azinaes. *Yakugaku Zasshi.* 86: 427-432.
- GRAHAM DY, OSATO MS, HOFFMAN J, OPEKUN AR, ANDERSEON SY Y EL-ZIMAITRY HM. (2000). Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 14: 211-215.
- GRINGAUZ A. (1997). *Introduction to Medicinal Chemistry; How Drugs act and why*. Willey-VCH, Inc.
- HIRANO K, YOSHINA S, OKAMURA K Y SUSUKA I. (1967). Electronic aspect of the antibacterial of nitrofurans derivatives. *Bull Chem Soc Japan.* 40: 2229-2233.
- HOF H. (1989). Antibacterial activities of the antiparasitic drugs Nifurtimox and Benzimidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 33: 404-405.
- HOLLA BS, AKBERALI PM Y SHIVANANDA MK. (2001). Studies on nitrophenylfuran derivatives Part XII. Synthesis, characterization, antibacterial and antiviral activities of some nitrophenylfurfurylidene-1,2,4-triazolo (3,4-b)-1,3,4-thiadiazines. *IL Farmaco.* 56: 919-927.
- IATROPOULOS MJ, WANG CX, VON KEUTZ E Y WILLIAMS GM. (2006). Assessment of chronic toxicity and carcinogenicity accelerated cancer bioassay in rats of Nifurtimox, an antitrypanosomiasis drug. *Exp Toxicol Pathol.* 57: 397-404.
- IRIBARME F, PAULINO M, AGUILERA S, MURPHY M Y TAPIA O. (2002). Docking and Molecular dynamics studies at trypanothione reductase and glutathione reductase active sites. *J Mol Model.* 8:173-183.
- ITO M Y SUGIHARA A. (1966). Synthesis of Nitrofurans Derivatives IX. Reactions of diethyl 3-(5-Nitro-2-furyl)acryloylmalonate with Amines. *Yakugaku Zasshi.* 86: 1187-1190.
- LINNEBUR SA Y PARNES BL. (2004). Pulmonary and hepatic toxicity due Nitrofurantoin and Fluconazole treatment. *Ann Pharmacother.* 38: 612-616.
- LITTER M. (1988). *Farmacología experimental y clínica*. 7ª edición, El Ateneo, Argentina.
- LIU WZ, XIAO SD, SHI Y, WU SM, ZHANG DZ, XU WW Y TYTGAT GN. (1999). Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 13: 317-322.
- LOEW GH, VILLAR HO Y ALKORTA I. (1993). Strategies for Indirect Computer-Aided Drug Design. *Pharmaceut Res.* 10: 475-486.
- MARTÍNEZ-MERINO V Y CERECETTO H. (2001). CoMFA-SIMCA Model for Antichagasic Nitrofurazone Derivatives. *Bioorgan. Med Chem.* 9: 1025-1030.
- MARSHALL GR. (1989). Computer-aided Drug Design, en *Computer-Aided Molecular Design*. W. G. Richards editors. Oxford University, U. K.
- MAYA JD, BOLLO S, NUÑEZ-VERGARA LJ, SQUELLA JA, REPETTO Y, MORILLO A, PÉRIÉ J Y CHAUVIÈRE G. (2003). *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofurans derivatives. *Biochem Pharmacol.* 65: 999-1006.
- MEIERING S, INHOFF O, MIES J, VINCEK A, GARCÍA G, KRAMER B, DORMEYER M Y KRAUTH-SIEGEL L. (2005). Inhibidores of *Trypanosoma cruzi* Trypanothione reductase revealed by virtual screening and parallel synthesis. *J Med Chem* 48: 4793-4802.
- MONASTERIOS M, AVENDAÑO M, AMARO MI, INFANTE W Y CHARRIS J. (2006). Relation Between Electrostatic Molecular Potential, Several Electronic Properties and Antibacterial Activity of Some Synthetic Furane Derivatives. *J Mol Struct* 798: 102-108.
- MONASTERIOS M, CAPOBIANCO M Y CORDERO MI. (1998). Conformational analysis of Nifurtimox and derivatives applied to the rational design of trypanocidal drugs. *An Quim-Int Ed.* 94: 345-348.
- MONASTERIOS M, CHARRIS J, INFANTE W Y DE CASTRO N. (2003). Avance en la síntesis de Derivados del 5-Nitrofurano con posible actividad antibacteriana. *Revista de la Facultad de Farmacia.* 66: 27-32.
- MONASTERIOS M, ESCORCHE M Y AVENDAÑO M. (2005). Conformational Analysis, Electronic Properties and Molecular Electrostatic Potential of Nitrofurans derivatives with Antibacterial Activity. *J Mol Struct.* 748: 49-55.
- MUELAS S, SUÁREZ M, PÉREZ R, RODRÍGUEZ H, OCHOA C, ESCARIO JA Y GÓMEZ-BARRIO A. (2002). In Vitro and in Vivo Assays of 3,5-Disubstituted-Tetrahydro-2H-1,3,5-Thiadiazin-2-Thione Derivatives against *Trypanosoma cruzi*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 97: 269-272.
- OTERO L, VIEITES M, BOIANI L, DENICOLA A, RIGOR C, OLEA-AZAR C, MAYA JD, MORILLO A, KRAUTH-SIEGEL L, PIRO OE, CASTELLANO E, GONZÁLEZ M, GAMBINO D Y CERECETTO H. (2006). Novel antitrypanosomal agents based on palladium nitrofuranylthiosemicarbazone complexes: DNA and redox metabolism as potential therapeutic targets. *J Med Chem.* 49: 3322-3331.
- PAULINO M, HANSZ M Y HIKICHI N. (1992). Electronic properties and free radical production by nitrofurans compounds. *Free Radical Res Comm.* 16: 207-215.
- PAULINO M, IRIBARME F, HANSZ M, VEGA M, SEOANE G, CERECETTO H, DI MAIO R, CARACELLI I, ZUKERMAN J, OLEA C, STOPPANI AOM, BERRIMAN M, FAIRLAMB A Y TAPIA O. (2002). Computer assisted design of potentially active anti-trypanosomal compounds. *J Mol Struct. (THEOCHEM).* 584: 95-105.



- PIRES JR, SAITO C, GOMES SL, GIESBRECHT AM y T-DO AMARAL A. (2001). Investigation of 5-Nitrofurán Derivatives: Synthesis, Antibacterial Activity, and Quantitative Structure-Activity Relationships. *J Med Chem.* 44: 3673-3681.
- SHAHVERDI AR, FAZELI MR, RAFFI F, KAKAVAND M, JAMALIFAR H y HAMED J. (2003). Inhibition of nitrofurantoin reduction by menthol leads to enhanced antimicrobial activity. *J Chemotherapy.* 15: 449-453.
- SHARMA S, ATHAR F, MAURYA MR, NAQVI F y AZAM A. (2005). Novel bidentate complexes of Cu (II) derived from 5-nitrofurán-2-carboxaldehyde thiosemicarbazonas with antiamoebic activity against *E. histolytica*. *Eur J Med Chem.* 40: 557-562.
- SNYDER H, BIRD LL, SIEDLER AJ y ANDERSEN J. (1975). 1-(((5-Nitrofuranyl) metileno)amino) - 4-and/or - 5 - substitued-2-Imidazolidinones. *J Med Chem.* 18: 942-948.
- SPENCER CF, MICHELS JG, WRIGHT GC y YU CN. (1973). Synthesis of 3-(Aminoalkyl)-1-((5-nitrofurilideno)amino)hidantoinas. *J Med Chem.* 16: 953-956.
- SZAJNMAN SH, YAN W, BAILEY BN, DOCAMPO R, ELHALEM E y RODRÍGUEZ J. (2000). Design and Síntesis of Aryloxirtil Thiocianate Derivatives as Potent Inhibitors of Trypanosoma cruzi Proliferation. *J Med Chem.* 43: 1826-1840.
- TANGALLAPALLY RP, LEE REB, LENAERTS AJM y LEE RE. (2006). Synthesis of new and potent analogues of anti-tuberculosis agent 5-nitro-furán-2-carboxylic acid 4-(4-benzil-piperazin-1-yl)-benzilamina with improved bioavaiabilidad. *Bioorg Med Chem Lett.* 16: 2584-2589.
- TAVARES LC, CHISTÉ JJ, SANTOS MGB y PENNA TVC. (1999). Synthesis and biological activity of Nifuroxazide and analogs II. *Bolletino Chimico Farmaceutico.* 138: 432-436.
- TAVARES LC, PENNA TVC y AMARAL AT. (1997). Synthesis and biological activity of Nifuroxazide and analogs. *Bolletino Chimico Farmaceutico.* 136: 244-249.
- TOROPCHIN VI, KABELSKII VV, BABITSKII VL, SAVCHENKO NA y TERESHCHENL VV. (2003). Treatment of patients with acute pneumonia. *Lik Sprava.* 3-4: 72-74.
- TOWSON SM, BOREHAM PFL, UPCROFT P y UPCROFT JA. (1994). Resistance to the nitroheterocyclic drugs. *Acta Trop.* 56: 173-194.
- UENO A, KONDO M y SAKAI S. (1966). 4-(5-Nitro-2-furil)-3-n-alkil-3-buten-2-one Compounds and their Antimicrobial Action. *Yakugaku Zasshi.* 86: 1030-1033.
- URBINA J y DOCAMPO R. (2003). Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *TRENDS in Parasitology.* 19: 495-501.
- VEGA-TEJIDO M, CARACELLI I y ZUKERMAN-SCHPECTOR J. (2006). Conformational analysis and docking studies of a series of 5-nitrofurán- and 5-nitrothiophen-semicarbazona derivatives in the possible binding sites of trypanothione reductasa and glutathione reductasa. *J Mol Graph Model.* 24: 349-355.
- WADA S, KUMAKI K y MURIGUCHI I. (1969). Synthesis of Antibacterial Agents having both Sulfanilamido and Nitrofuril-Groups in the Molecules. *Chem Pharm Bull.* 17: 2168-2170.
- WALZER P, KURTIS C, FOY J y ZHANG J. (1991). Furazolidone and Nitrofurantoin in the treatment of experimental Pneumocystis carinii. *Antimicrob Agents Ch.* 35: 158-163.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2002). *Expert Comité. Control of Chagas disease. WHO technical report series.*
- YAO JDC y MOELLERING RC. (1995). *Antibacterial Agents, in Manual of Clinical Microbiology.* Patrick, R. Murry (ed.) 6ª edición. ASM PRESS. Washington DC.
- YONEDA F y NITTA Y. (1964). Electronic structure and antibacterial activity of nitrofurán derivatives. *Chem Pharm Bull.* 12: 1264-1268.
- YOSHINA S, AOKI M, ITO K y MIYAKE M. (1971). Studies on Heterocyclic Compounds XIV. Synthesis of 5-Nitro-2-uril Thioether Derivatives. *Yakugaku Zasshi.* 91: 467-475.
- ZHANEL GG, HOBAN DJ y KARLOWSKY JA. (2001). Nitrofurantoin is active against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob. Agents Ch.* 45: 324-326.

Recibido: 23 de enero de 2007  
Aceptado: 23 de febrero de 2007