

Síntese e Avaliação Leishmanicida de Derivados Azóis *gem*-Difluormetilênicos

Sabrina B. Ferreira* (PG)¹, Marília dos S. Costa* (PQ)², Rômulo J. S. Bezerra (IC)³, Marcelo da Silva Genestra (PQ)³, Vitor F. Ferreira* (PQ)⁴, Núbia Boechat(PQ)²

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ; ²Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fiocruz, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ; ³Instituto Oswaldo Cruz, LBT, Fiocruz, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ; ⁴Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, 24020-150, Niterói, RJ

*e-mail: cegvito@vm.uff.br; mcosta@far.fiocruz.br; sabrinab@iq.ufrj.br

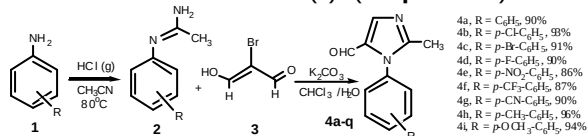
Palavras Chave: Leishmaniose, Azóis, *gem*-difluormetilênicos

Introdução

A leishmaniose representa um complexo de doenças com uma importante diversidade clínica e epidemiológica. A doença se manifesta por duas formas clínicas: a leishmaniose tegumentar e a leishmaniose visceral, conhecida também com Calazar. Classificada como uma doença extremamente negligenciada, pois atinge uma faixa da população com baixo poder aquisitivo ocasionando um completo desinteresse das indústrias farmacêuticas multinacionais, a leishmaniose ainda possui o agravante das terapias aplicadas serem longas e inadequadas com medicamentos antigos, altamente tóxicos e nem sempre eficazes¹. A procura por novos agentes leishmanicidas nos levou a investigar a potencial atividade de derivados imidazólicos e triazólicos frente à forma promastigota de *Leishmania amazonensis*.

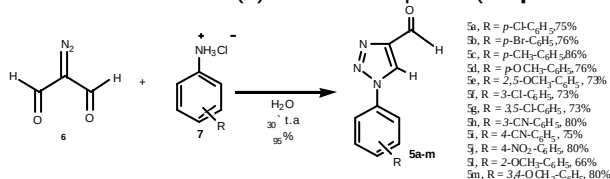
Resultados e Discussão

A obtenção dos núcleos imidazólicos e triazólicos foi realizada por metodologias distintas. A condensação de N-aryl-amidinas (**2**) com 2-bromomalonaldeído (**3**) levou a obtenção de uma série de derivados 5-carboxaldeídos imidazóis (**4**). (Esquema 1)



Esquema 1: Síntese dos derivados imidazólicos

A obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos (**5**) foi realizada a partir da síntese do diazomalonaldeído² (**6**) e posterior acoplamento deste com cloridratos de aminas aromáticas (**7**) em meio aquoso (Esquema 2)



Esquema 2: Obtenção dos compostos 4-carboxaldeídos-1,2,3-triazólicos (**5**)

As reações de fluoração dos derivados carboxaldeídos **4** e **5** foram realizadas com dietilamino trifluoreto de enxofre - DAST. Os derivados *gem*-difluormetilênicos imidazólicos **8** e 1,2,3-triazólicos **9** foram obtidos com excelentes rendimentos (Figura 1).

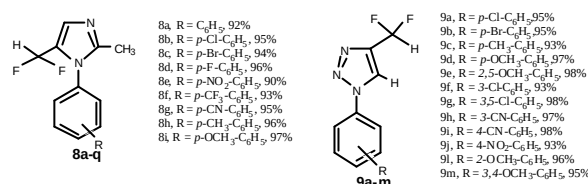


Figura 1: Derivados *gem*-difluormetilênicos **8** e **9**

A avaliação da atividade leishmanicida foi realizada *in vitro*, (padrão pentamidina) contra a forma promastigota de *Leishmania amazonensis*. Verificou-se que os compostos carboxaldeídos imidazólicos e triazólicos não apresentaram atividade inibitória frente ao parasita. Entretanto, a introdução do grupamento *gem*-difluormetilênico levou a obtenção de compostos ativos em concentrações baixas e percentuais de inibição alto (Figura 2).

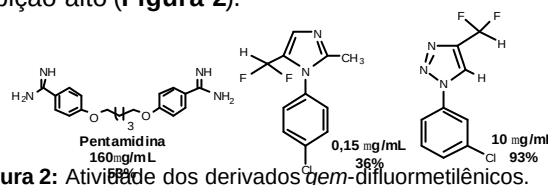


Figura 2: Atividade dos derivados *gem*-difluormetilênicos.

Conclusões

A introdução do grupamento *gem*-difluormetilênico foi realizada a partir da observação da presença deste em diferentes classes de compostos ativos biologicamente³. Os resultados obtidos nas avaliações farmacológicas vêm confirmar a importância deste grupamento, tornando os compostos sintetizados modelos estruturais para a atividade antiparasitárias.

Agradecimento

CNPq, FAPERJ, FIOCRUZ, Farmanguinhos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

2. Arnold, Z. e Šauliová, J. *Coll. Czec. Chem. Commun.*, **1973**, 38, 2641.

3. Tozer, M. J. e Herpin, T.F. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8619.