

Avaliação da atividade leishmanicida de tetraidro- β -carbolinas 3-carbometóxi-1-benzossustituídas.

Lilian T. Düsman¹ (PG), Tiago A. M. Lopes¹ (IC), Valéria A. Barbosa¹ (IC), Erika R. F. Ramos² (PG), Patricia M. Honda² (IC), Celso V. Nakamura² (PQ), Tânia U. Nakamura² (PQ), Maria Helena Sarraiotto^{1*} (PQ). *mhsarraiotto@uem.br

1. Departamento de Química 2. Departamento de Análises Clínicas - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.

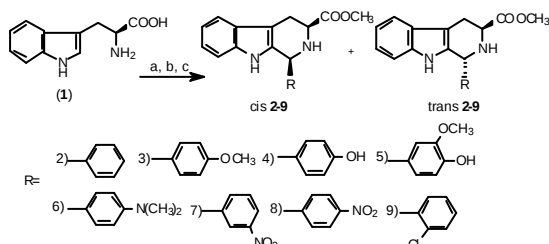
Palavras Chave: tetraidro- β -carbolinas, *Leishmania amazonensis*

Introdução

A leishmaniose é causada por diferentes espécies do gênero *Leishmania*, atingindo cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo. Um grande número de produtos naturais e sintéticos têm sido testados nos últimos anos no combate a leishmaniose, dentre estes, compostos contendo a unidade β -carbolina. Alcalóides β -carbolínicos do tipo harmano foram testados quanto a sua atividade leishmanicida, demonstrando atividade frente às formas amastigotas de *L. infantum* e promastigotas de *L. donovani*¹. Compostos β -carbolínicos contendo o grupo tiosemicarbazona são altamente tóxicos para as formas promastigotas de *L. donovani*². Derivados de 3-carbometóxi *N*-triazino tetraidro- β -carbolinas foram testados frente a *L. donovani*, mostrando percentagens de 78% de inibição *in vivo*³. Devido à atividade apresentada por compostos β -carbolínicos e ao fato de que o tratamento da leishmaniose utiliza drogas tóxicas e mal toleradas, nos propomos à síntese de derivados tetraidro- β -carbolínicos-3-carbometóxi-1-benzossustituídos (**2-9**) e a avaliação da atividade destes frente às formas promastigotas de *L. amazonensis*, agente causador da leishmaniose anérgica difusa, uma forma rara e letal de leishmaniose.

Resultados e Discussão

Os derivados tetraidro- β -carbolínicos (**2-9**) foram preparados pela condensação do triptofano metil éster, obtido partir do L-triptofano comercial (**1**), com aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler, catalisada por ácido⁴ (Esquema 1).



a) H_3COH , H_2SO_4 , refluxo b) R_1COH , CH_2Cl_2 , traços TFA, 0°C , 24hs c) TFA, t. amb.

Esquema 1

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Observou-se a formação de misturas dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, os quais foram separados através de coluna cromatográfica em sílica flash. Os resultados das atividades leishmanicidas (Tabela 1) mostraram uma potente atividade para os compostos *cis*-9, *trans*-7, *trans*-9, *cis*-7 e *trans*-2, com IC_{50} na faixa de 5,4 a 8,7 $\mu\text{g/mL}$. Com exceção do derivado contendo o grupo fenil, não foram observadas diferenças significativas nas atividades dos isômeros *cis* e *trans*. Observa-se ainda que os derivados contendo grupo doador de elétrons foram menos ativos que àqueles contendo grupo captor de elétrons.

Tabela 1: Atividade biológica dos compostos sintetizados (**2-9**) frente a *L. amazonensis*

Comp.	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Comp.	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
<i>cis</i> -2	66,6	<i>cis</i> -6	>100
<i>trans</i> -2	8,7	<i>trans</i> -6	nt
<i>cis</i> -3	>100	<i>cis</i> -7	8,7
<i>trans</i> -3	nt	<i>trans</i> -7	5,6
<i>cis</i> -4	>100	<i>cis</i> -8	20,0
<i>trans</i> -4	nt	<i>trans</i> -8	53,3
<i>cis</i> -5	40,6	<i>cis</i> -9	5,4
<i>trans</i> -5	35,0	<i>trans</i> -9	7,7
Anfotericina B [*]			0,06

nt = não testado

*Anfotericina B foi utilizada como controle positivo

Conclusões

Os ensaios de atividade mostraram que os compostos *cis*-9, *trans*-7, *trans*-9, *cis*-7 e *trans*-2 apresentaram uma potente atividade frente às formas promastigotas de *L. amazonensis*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq

¹ Giorgio, C. D.; Delmas, F.; Ollivier, E.; Elias, R.; Balansard, G.; David, P. T.; *Experimental Parasitology* **2004**, 106, 67.

² Dodd, R. H.; Ouannes, C.; Robert-Géro, M.; Potier, P.; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1272.

³ Kumar, A.; Katiyar, S. B.; Gupta, S.; Chauhan, P. M. S.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, in press.

⁴ XIII Encontro de Química da Região Sul **2005**, QO046.

