

Aminoguanilamidas: Uma nova classe de antibióticos catiônicos.

Luciana Marques Martins (PG) e José Daniel Figueroa Villar* (PQ).

daniel.figueroa@pesquisador.cnpq.br

Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia, Praça General Tibúrcio 80, 22290-270, Rio de Janeiro, RJ. .

Palavras Chave: antibióticos catiônicos, aminoguanil amidas, guanil hidrazonas, doença de Chagas, leishmaniose.

Introdução

Os antibióticos policatiônicos do tipo diamidina e guanil hidrazona tem mostrado excelente atividade em infecções bacterianas em pacientes com o sistema imunológico deprimido e como fármacos no tratamento da tripanossomíase africana e câncer.¹ Porém, estes compostos foram classificados como ineficientes no tratamento da doença de Chagas. Contra essas afirmações, nosso grupo de pesquisa demonstrou que as guanil hidrazonas aromáticas possuem uma apreciável atividade antichagásica *in vitro* e *in vivo*.^{2,3} Estes compostos possuem alguma toxicidade, ainda que baixa, quando testados em eritrócitos, sendo a dificuldade de hidrólise da ligação hidrazona nas condições fisiológicas uma das possíveis causas desta característica. Aqui é reportada a síntese e a avaliação biológica de três membros de uma nova família de antibióticos catiônicos potencialmente menos tóxicos, as aminoguanil amidas.

Resultados e Discussão

As aminoguanil amidas foram escolhidas como alvo devido a maior facilidade de hidrólise da ligação amida quando comparada com a ligação C=N das guanil hidrazonas. Estes compostos foram facilmente sintetizados (**Figura 1**) por reação dos respectivos cloretos dos ácidos benzóicos mono substituídos com cloridrato de aminoguanidina. Todos os compostos foram purificados por recristalização e caracterizados por métodos espectroscópicos (RMN, IV) e espectrometria de massas.

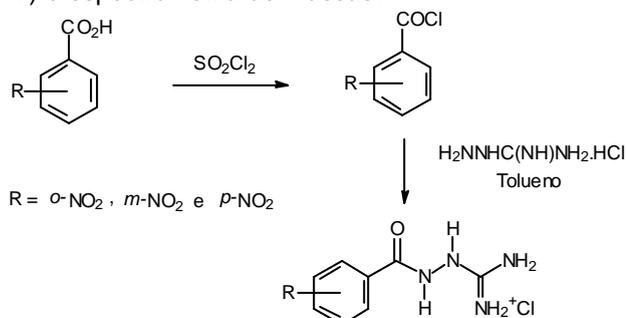


Figura 1. Síntese das aminoguanil amidas .

Os compostos nitrados foram escolhidos para iniciar o trabalho em função das respectivas guanil hidrazonas estarem entre os compostos com maior atividade anti Chagas.

Os resultados da avaliação da atividade *in vitro* dos compostos contra *T. cruzi* e *L. amazonensis* são mostrados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultados da avaliação biológica (IC₅₀) das aminoguanil amidas nitradas contra *T. cruzi* e *L. amazonensis*.

Composto	IC ₅₀ (μM)	
	<i>T. cruzi</i>	<i>L. amazonensis</i>
2-nitro	91,3±0,4	3630
3-nitro	160,0±0,5	2050
4-nitro	62,1±0,2	2370

As aminoguanil amidas aromáticas nitradas são eficientes contra *T. cruzi*, mas apresentam pouca atividade leishmanicida. A toxicidade ainda será testada. Cinco novas aminoguanil amidas (cloradas e metoxiladas) já foram sintetizadas para serem alvo de avaliação biológica.

Conclusões

As aminoguanil amidas aromáticas nitradas, que são preparadas facilmente e a baixo custo apresentam o mesmo nível de atividade que as respectivas guanil hidrazonas aromáticas, mas são pouco eficientes como leishmanicidas.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES e Ministério da Defesa (Programa pró-defesa).

¹ Ulrich, P.; Cerami, A. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 35.

² Messeder, J. C.; Tinoco, L. W.; Figueroa-Villar, J. D.; Sousa, E. M.; Santa Rita, R.; de Castro, S. L. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **1995**, 5(24), 3079.

³ Borges, M. N.; Messeder, J. C.; Figueroa-Villar, J. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 925.