Síntese de Diaminas e Amino-álcoois, Potencias Agentes Antileishmania

Cristiane F. Costa[1*](PG), Mauro V. de Almeida[1](PQ), Ana Carolina de Almeida[2](IC), Wilson V. Júnior[2](IC), Elaine S. Coimbra[2](PQ).

***crisfcta@bol.com.br**

1-Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

2-Laboratório de Parasitologia, ICB, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Palavras-Chave: *Leishmania, Diaminas, Amino-álcoois*

Introdução

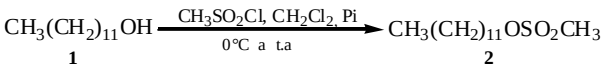
Leishmaniose é uma infecção causada por parasitas que pertencem ao gênero *Leishmania*. Esta doença é endêmica em países tropicais dos continentes americano, asiático e africano, com aproximadamente 1,5-2 milhões de casos por ano em 88 países. A severidade dessa doença varia amplamente e as manifestações clínicas em humano acontecem em três formas principais: a leishmaniose cutânea; a leishmaniose mucocutânea e a leishmaniose visceral que é a mais séria, podendo ser fatal se não for tratada. A falta de quimioterápicos adequados ao tratamento contra a leishmaniose tem motivado vários grupos de pesquisa a buscarem novas drogas, menos tóxicas, mais eficazes e de baixo custo para tratamento dessa doença.[1]

Recentemente foram descritas as sínteses de diferentes diaminas e amino-álcoois que mostraram potente ação *in vitro* contra leishmaniose e contra malária.[2,3]

Com o objetivo de desenvolver novas moléculas que possam atuar como agentes antileishmania, neste trabalho foram sintetizados e avaliados biologicamente diferentes diaminas e amino-álcoois *N*-alquilados com cadeias carbônicas contendo doze átomos de carbono.

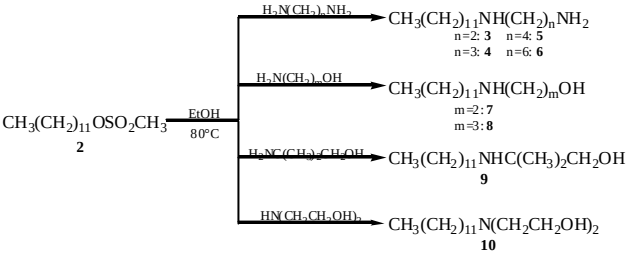
Resultados e Discussão

O 1-dodecanol **1** foi tratado com cloreto de mesila em diclorometano e piridina a 0 ºC, fornecendo o mesilato de dodecila **2** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do mesilato de dodecila **2**.

Em seguida, foram feitas reações do composto **2** com diversas diaminas e amino-álcoois em etanol a 80°C, originando os compostos *N*-alquilados **3-10**, conforme mostra o esquema 2.



Esquema 2. Síntese de diaminas e amino álcoois *N*-alquilados **3-10**.

Foram realizados testes *in vitro* contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*, sendo sua atividade determinada pelo teste colorimétrico com MTT.[1] O fármaco de referência usado foi a anfotericina B.

Tabela 1. Resultado de testes antileishmania

Composto	*L. chagasi* IC_{50}(µM)	*L. amazonensis* IC_{50}(µM)
3	0,939 (±0,035)	0,26 (± 0,174)
4	8,93 (± 0,49)	4,05 (± 0,33)
5	5,13 (± 0,39)	0,53 (± 0,009)
6	8,20 (± 0,8)	3,15 (± 0,38)
7	8,57 (± 1,9)	5,42 (± 0,96)
8	25,14 (± 0,2)	3,2 (± 0,2)
9	> 227	119,56(±12,97)
10	14,82 (± 0,1)	4,9 (± 0,07)
Anfotericina B	0,9	1,9

Conclusões

As diaminas **3** e **5** apresentaram atividade cerca de 2,6 e 3,5 mais ativa que a anfotericina B contra *L. chagasi*, respectivamente. Os amino-álcoois apresentaram atividade moderada se comparados as diaminas, o que nos sugere que a presença do grupo OH ou a ausência de um segundo grupo amino (NH_2) podem influenciar consideravelmente na atividade antileishmania.

Agradecimentos

À Fapemig, ao CNPq e à Capes pelo apoio financeiro e bolsas concedidas.

[1] Costa, C. F. et al *Biomed. Pharmacother.* **2008**, *no prelo*.
[2] Labadie, G. R.et l *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 615.

[3] del Olmo, E. et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 659.