

Atividade Leishmanicida de N,N'-diaril-benzamidas *p*-metoxiladas

Cláudio Eduardo Rodrigues-Santos (PG)^{1*}, Aurea Echevarria (PQ)¹, Gézia C. Machado (TC)², Marilene Canto-Cavalheiro (PQ)², Leonor L. Leon (PQ)².

¹Departamento de Química-ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ); ²Departamento de Imunologia, Fundação Oswaldo Cruz, RJ.

E-mail: claudioers@yahoo.com.br

Cloreto de imidoíla, N,N'-diaril-benzamidas, Leishmaniose.

Introdução

A leishmaniose é transmitida ao homem pela fêmea de um flebotomíneo infectada. Por muito tempo a leishmaniose era associada à doença ocupacional de trabalhadores florestais, mas hoje já se sabe que pode ser transmitida até em ambientes domésticos. A cada ano surgem aproximadamente, 1.500.000 casos de leishmaniose cutânea. A quimioterapia atual é muitas vezes ineficiente e com vários efeitos colaterais^{1,2}. Estes fatos deixam claro a necessidade da busca por novos agentes quimioterápicos para o combate a leishmaniose. Neste trabalho está sendo relatado a síntese e resultados promissores de atividade leishmanicida da classe N,N'-diaril-benzamidas metoxiladas.

Resultados e Discussão

Inicialmente, sintetizou-se os cloretos de acila (**1**) partindo dos ácidos *p*-R₁-benzóicos, que em seguida reagiram em meio básico com *p*-R₂-anilina (**2**), fornecendo as anilidas (**3**) (90-95 % de rendimento) correspondentes. Posteriormente, foram dissolvidas com tolueno seco e tratadas com PCl₅ gerando os cloretos de imidoíla (**4**) correspondentes *in situ*, aos quais adicionou-se *p*-R₃-anilina (**5**), fornecendo os sais de benzamidas (**6**). Os compostos **6**, foram tratados com uma solução saturada de NaHCO₃ levando aos produtos alvo **7a-c** com bons rendimentos na faixa de 60-65 % (figura 1).

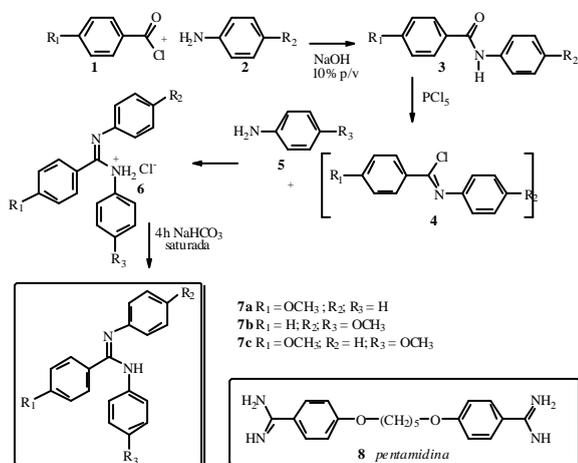


Figura 1. Rota sintética para as N,N'-diaril-benzamidas

31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

As amidinas e seus cloridatos foram ensaiadas contra as espécies de *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania chagasi*, sendo utilizado como controle positivo a pentamidina (**8**). De acordo com a figura 2, as benzamidas em forma de sal apresentaram os melhores resultados frente a *Leishmania amazonensis*. O derivado mais ativo foi o **7b**, porém, 5 vezes menos ativo que o controle **8**. Já contra a *L. braziliense* o melhor resultado foi mostrado por **7c** (IC₅₀ = 26 μM) em forma de sal com atividade anti-leishmania equivalente ao do controle (IC₅₀ = 23 μM). Além disso, o derivado **7c** apresentou apenas 15% de toxicidade em células de macrófagos, ao contrário da pentamidina que tem 100% de toxicidade. Contra a *L. chagasi* os derivados em forma neutra apresentaram os melhores resultados destacando-se os **7a** e o **7c**.

Atividade Anti-leishmania de N,N'-diaril-benzamidas

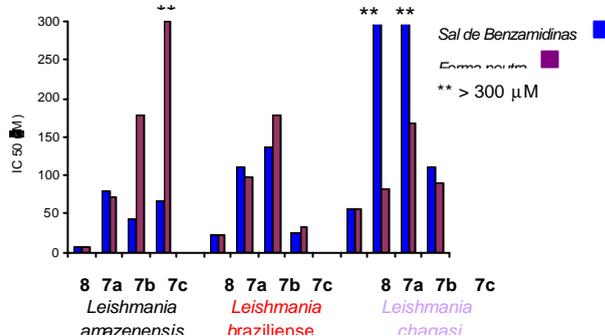


Figura 2. Atividade Anti-leishmania de N,N'-diaril-benzamidas

Conclusões

Os ensaios revelaram que os melhores resultados foram contra a espécie *braziliensis* e o derivado **7c** mostrou-se mais promissor, podendo ser destacada sua baixa toxicidade frente a macrófagos.

Agradecimentos

CNPq e CAPES

¹ GENESTRA, M.; ECHEVARRIA, A.; CYSNE-FINKELSTEIN, L.; VIGNÓLIO-ALVES, L.; LEON, L. L. *Nitric Oxide*, v. 8, p. 1-6, 2003. ²CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. *Trends in Parasitology*, v. 19, n. 11, p. 502-508, 2003.