

β -aminocetonas e cetonas α , β -insaturadas aromáticas como potenciais agentes leishmanicidas.

Lílian Sibelle Campos Bernardes¹ (PQ)*, Juliano Simões de Toledo² (PQ), Samanta Faria¹ (IC), Ângela Kaysel Cruz² (PQ), Ivone Carvalho¹ (PQ) - *lscamber@fcrfp.usp.br

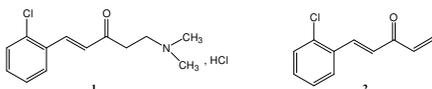
1 – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP; 2 – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Palavras Chave: β -aminocetonas, cetonas α , β -insaturadas, atividade leishmanicida

Introdução

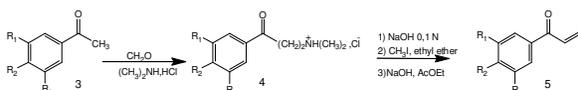
Leishmaniose é uma doença parasitária, endêmica em 88 países, com prevalência de 12 milhões de casos e cerca de 350 milhões de indivíduos estão sob risco de adquirir a doença. Ainda não existe um tratamento efetivo para as diferentes espécies de Leishmania e a quimioterapia disponível possui atividade limitada além de apresentar efeitos colaterais tóxicos.

Diferentes bases de Mannich são fármacos ou candidatos a fármacos, mas poucos estudos têm sido realizados na identificação de alvos moleculares e seu mecanismo de ação. Lee *et al* apresentaram a atividade anti-parasitária *in vitro* dos compostos **1** e **2**.¹



Resultados e Discussão

Uma série de derivados de β -aminocetonas e cetonas α , β -insaturadas foram preparadas via reação de Mannich a partir de derivados de acetofenona, seguindo metodologia padronizada anteriormente.²



Esquema 1 – Síntese de β -aminocetonas e cetonas α , β -insaturadas.

Os compostos foram inicialmente testados em cultura axênica de promastigotas da espécie *L. braziliensis* em placas de 96 poços. Os compostos foram testados em dez concentrações dentro da faixa de concentração de 0,156-80 μ M em triplicata. As culturas foram incubadas a 26°C até que a cultura controle (sem composto) atingisse o final da fase log de crescimento. Neste dia, 10 μ g de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) foi adicionado a cada poço e as placas foram incubadas a 37°C por 4 horas. As placas foram centrifugadas a 3000 rpm e o sal de formazan precipitado foi solubilizado em 100 μ L de DMSO. A viabilidade dos parasitas foi determinada

pela leitura da densidade óptica à 492 nm. Os dados obtidos da curva de mortalidade (D.O. X dose do composto) foram utilizados para cálculo da DL₅₀. As tabelas 1 e 2 apresentam os resultados obtidos.

Tabela 1 - DL₅₀ dos derivados de β -aminocetonas

Composto	R ¹	R ²	R ³	DL ₅₀ (μ M)
4a	H	H	H	10,2
4b	H	OCH ₃	OCH ₃	4,6
4c	OCH ₃	OH	OCH ₃	20,1
4d	H	OH	H	18,5
4e	H	Br	H	0,07
4f	H	F	H	0,6
4g	H	Cl	H	1,3

Tabela 2 - DL₅₀ dos derivados de cetonas α , β -insaturadas

Composto	R ¹	R ²	R ³	DL ₅₀ (μ M)
5a	H	H	H	18,4
5b	H	OCH ₃	OCH ₃	3,2
5c	OCH ₃	OH	OCH ₃	38,2
5d	H	OH	H	10,0
5e	H	Br	H	21,5
5f	H	F	H	12,0
5g	H	Cl	H	15,4

Conclusões

Dentre os derivados β -aminocarbonílicos os compostos **4e** e **4f**, contendo substituintes halogenados de Br e F, respectivamente, foram os mais ativos e dentre as cetonas α , β -insaturadas, o composto **5b**. De forma geral, a primeira classe de compostos foi mais ativa, apresentando menores valores de DL₅₀. Novas investigações serão realizadas envolvendo outros grupos substituintes.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: CNPq

¹ Lee, B.; Bauer, H.; Melchers, J.; *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7400.

² Girotra, N. N.; Biftu, T.; Ponpipom, M. M., *et al. J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3474.