

Síntese, atividade e seletividade de 2-naftilchalconas em formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi*.

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}, Rebeca Körting Nunes (PG)², Mário Steindel (PQ)², Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹, Ricardo José Nunes (PQ)¹. *louisedc@gmail.com

¹ Departamento de Química - CFM, ² Departamento de Parasitologia - MIP, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, 88040-900, Florianópolis-SC.

Palavras Chave: chalconas, *Leishmania* spp., leishmaniose

Introdução

Chalconas são compostos de grande interesse químico e farmacológico por apresentarem diversas atividades biológicas,¹ incluindo anti-leishmania.² As leishmanioses são consideradas pela OMS um dos mais expressivos problemas de saúde pública, particularmente na Ásia, África e América Latina.³ Os fármacos em uso apresentam eficácia variável, requerem longo tempo de tratamento, têm sérios efeitos colaterais e apresentam ou induzem resistência aos parasitas; assim, a procura por novos agentes para o tratamento desta infecção merece atenção especial. Buscando moléculas com potencial terapêutico, nosso objetivo neste estudo foi a síntese e avaliação de chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.

Resultados e Discussão

Foram obtidas 37 chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre a 2-naftilacetofenona e os aldeídos correspondentes, em meio básico (KOH 50%), metanol como solvente, sob agitação magnética por 24 horas, à temperatura ambiente (Figura 1). As estruturas foram identificadas por CHN, IV, RMN de ¹H e de ¹³C, e os rendimentos variaram entre 20 e 99%.

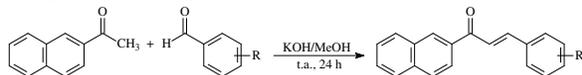


Figura 1. Síntese das chalconas.

As chalconas foram avaliadas *in vitro* contra formas promastigotas de *L. amazonensis* - que provoca a doença na forma cutânea - e *L. chagasi* - que provoca a doença na forma visceral - através da contagem do número de protozoários vivos avaliada visualmente em microscópio invertido para verificação da motilidade dos mesmos. Inicialmente foi realizado *screening* nas concentrações de 50 e 500 μ M de cada chalcona, onde foram selecionados 14 compostos que inibiram a motilidade dos protozoários com 50 μ M (Tabela 1). Obteve-se a IC₅₀ destas estruturas, avaliadas nas concentrações de 500, 100, 50, 25, 10, 5 e 1 μ M, em triplicata. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada em macrófagos J774-A1, nas mesmas condições.

O ideal para que um composto possa ser considerado protótipo de um novo fármaco, é que seu índice de seletividade seja maior ou igual a 10.

Tabela 1. IC₅₀ das chalconas mais ativas em formas promastigotas de *L. amazonensis* e de *L. chagasi*, e citotoxicidade em células J774-A1.

Comp**	IC ₅₀ LA*	IS	IC ₅₀ LC#	IS	CC ₅₀ J774-A1
R7	13,23	1,71	6,72	3,37	22,66
R12	33,89	0,89	55,20	0,55	30,29
R13	14,33	0,28	4,80	0,83	< 4,00
R15	14,79	1,40	12,54	1,65	20,67
R19	13,88	0,86	10,91	1,10	11,99
R29	66,97	2,83	16,44	11,54	189,73
R32	13,31	16,53	0,68	223,59	220,04
R36	21,36	1,15	11,66	2,11	24,57
R42	65,59	0,37	8,84	2,76	24,37
R48	37,77	0,36	33,17	0,41	13,76
R49	24,90	0,63	15,20	1,04	15,74
R51	33,34	6,00	28,70	6,97	200,08
R53	48,85	4,43	38,19	5,66	216,36
R55	24,62	2,30	34,08	1,66	56,52

**Estruturas protegidas; *LA - *L. amazonensis*; #LC - *L. chagasi*; IS = Índice de Seletividade.

Observa-se que a chalcona R51 apresenta valores de IS toleráveis frente às duas espécies de *Leishmania*, e R29 possui um bom valor de IS para *L. chagasi*. Entretanto, R32, além de apresentar IS excelentes frente às formas promastigotas de ambas as espécies, apresentou ótimos valores de IC₅₀ (13,31 μ M e 0,68 μ M para *L. amazonensis* e *L. chagasi*, respectivamente). A potente seletividade de R32 sugere esta chalcona como composto líder, potencial candidato ao desenvolvimento de novos fármacos anti-leishmania, pois esta foi 234 vezes mais seletiva para as formas promastigotas de *L. chagasi* que para as células J774-A1, sendo também mais ativa que a Pentamidina[®] (IC₅₀ = 6,0 μ M) nos testes realizados.

Conclusões

Sintetizaram-se e avaliaram-se 37 chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona. R32 aparece como candidata a protótipo de novos fármacos anti-leishmania.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e DQ-UFSC.

¹ Dimmock, J. R.; et al. *Curr Med Chem*, **1999**, 6, 1125-1149. Ni, L.; et al. *Expert Opin Ther. Patents*, **2004**, 14 (12), 1669-1691.

² Bergmann, B. R.; et al. *Brazil PI 0204079-4*, **2004**, 40 pp.

³ Chappuis, F.; et al. *Nature Rev - Microbiology*, **2007**, 5, S7-S16.