

Síntese e Avaliação de Novos Compostos Com Atividade Contra *Leishmania Chagasi*

Evanoel Crizanto de Lima ^{1*} (PQ), Frederico S. C. Branco ^{1,2} (PG), Érica G. Pinto ³ (PG), André G. Tempone ³ (PQ), Angelo C. Pinto ² (PQ), Núbia Boechat ¹ (PQ)

1 – Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Farmanguinhos - Departamento de Síntese Orgânica – Lab. Síntese 1

2 – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Instituto de Química – IQ

3 – Instituto Adolfo Lutz, Centro de Parasitologia e Micologia, São Paulo – SP

Palavras-Chave: Leishmaniose, Isatina, Amidas / evanoel.crizanto@gmail.com

Introdução

A leishmaniose é um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, e se encontra entre as doenças tropicais mais negligenciadas. Manifesta-se pelas seguintes formas clínicas: leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral, sendo esta última a forma mais severa, podendo ser fatal.

As principais espécies que originam a leishmaniose visceral, também conhecida como febre negra ou calazar, são a *L. donovani*, a *L. infantum* e a *L. chagasi*.

O surgimento de resistência aos tratamentos convencionais e o aumento de casos de co-infecção leishmaniose-AIDS têm preocupado as autoridades. Desta forma, o desenvolvimento de uma nova terapia, eficiente e segura, para o tratamento desta patologia é de grande importância para a saúde pública.

O objetivo deste trabalho consistiu na busca por uma nova classe de compostos ativos contra *L. chagasi*, baseando-nos na evidência da literatura da ação de análogos de **3** como antiparasitários.¹

Resultados e Discussão

A síntese dos adutos do tipo **3** teve início com a acetilação das isatinas comerciais onde R₁ = H ou Me (Fig. 1), empregando-se anidrido acético destilado sob refluxo por 5h. O produto **1** foi obtido com bons rendimentos (R₁ = H, 83%; Me, 89%).

A etapa subsequente foi a difluoração quimiosseletiva da cetona resultante na posição 3 empregando-se DAST em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente por 16 h, fornecendo os gem-difluoroxindóis **2** com rendimentos moderados para ambos os substratos, que diferem apenas no grupo R₁.²

A reação final para obtenção dos produtos do tipo **3** consistiu na abertura do anel oxindólico empregando-se diferentes nucleófilos nitrogenados, através de reações quimiosseletivas de substituição nucleofílica à carbonila α,α-difluorada, utilizando acetonitrila como solvente, à temperatura ambiente. Nesta etapa os rendimentos variaram entre 60-86%, tendo sido preparados 13 compostos que foram inequivocamente caracterizados, dos quais, 11 são inéditos.

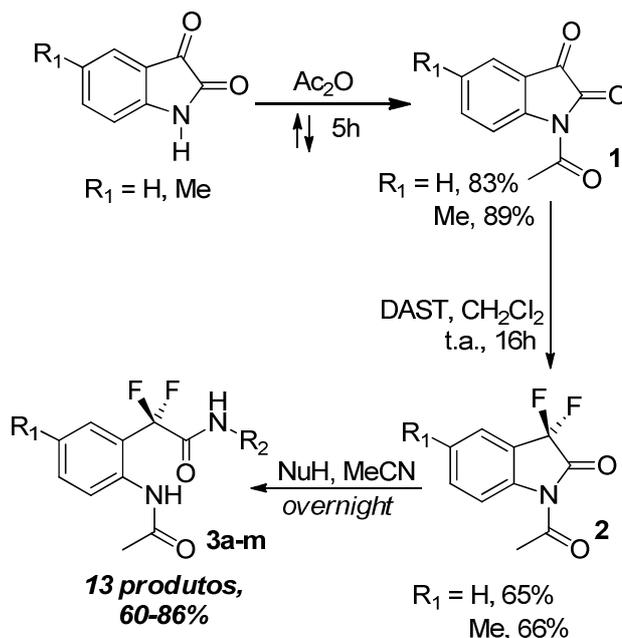


Figura 1. Síntese de compostos inéditos para avaliação contra *L. chagasi*.

Os adutos oriundos da abertura do anel oxindólico foram testados contra *L. chagasi* na sua forma promastigota e os resultados foram satisfatórios. Um dos compostos apresentou-se como um promissor protótipo para o desenvolvimento de novos análogos.

Conclusões

Uma nova classe de agente leishmanicida foi sintetizada com bons rendimentos. Uma das novas moléculas preparadas mostrou-se promissora como protótipo para o desenvolvimento de novos análogos. Espera-se que estas novas moléculas apresentem melhor atividade e/ou forneçam informações relevantes sobre a relação estrutura-atividade para esta classe de compostos.

Agradecimentos

- Ao CNPq
- À CAPES
- À FAPERJ

¹ WALCOURT, A.; et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 401.

² BOECHAT, N.; et al. *Euro. J. Med. Chem.* **2012**, submitted.