

## Síntese de derivados fosfocolínicos com atividade leishmanicida *in vivo*.

Vanessa Silva Gontijo<sup>1\*</sup> (PQ), Fábio Antônio Colombo<sup>2</sup> (PQ), Marcos José Marques<sup>2</sup> (PQ), Rosemeire Brondi Alves<sup>1</sup> (PQ), Rossimiriam Pereira de Freitas<sup>1</sup> (PQ). \*[vanessagontijo@yahoo.com.br](mailto:vanessagontijo@yahoo.com.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Síntese Orgânica, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

<sup>2</sup>Laboratório de Biologia Molecular de micro-organismos, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG.

Palavras Chave: Miltefosina, alquilfosfocolinas, Leishmania,

### Abstract

Synthesis of new phosphocholine derivatives with leishmanicidal activity. The compound **4** was evaluated *in vivo* against *L. chagasi* by oral route and showed similar activity to glucantime.

### Introdução

A miltefosina (figura 1) **1**, uma alquilfosfocolina aprovada para o tratamento da leishmaniose visceral no início deste século na Índia (2002) e Colômbia (2005), é a único fármaco ativo por via oral para o tratamento de leishmaniose, sendo eficiente mesmo em casos resistentes a agentes antimoniais. Recentemente foi a primeira droga aprovada pelo FDA para tratamento de leishmaniose cutânea.<sup>1</sup> A sua maior limitação é a teratogenicidade e os efeitos gastrointestinais indesejados.

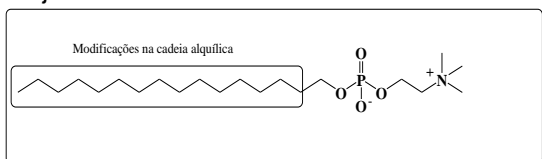
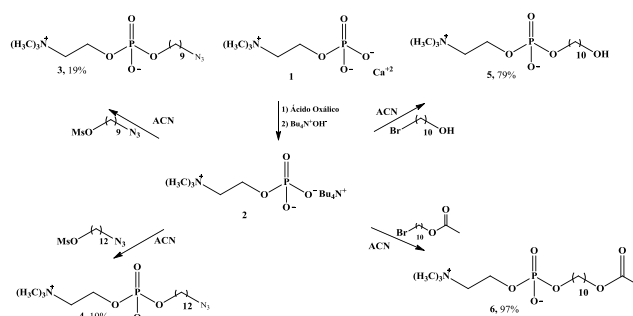


Figura 1. Hexadecilfosfocolina (miltefosina) **1**.

O objetivo deste trabalho é a síntese de uma série de análogos da miltefosina, incorporando diferentes grupos na subunidade lipídica, visando obter compostos com atividade leishmanicida associada com baixa toxicidade.<sup>3</sup>

### Resultados e Discussão

A rota sintética proposta para a obtenção dos análogos foi realizada em duas etapas (Esquema I). O tratamento do sal de cálcio **1** com ácido oxálico, seguido por titulação com hidróxido de tetrabutilamônio leva à formação do sal **2**. A reação deste sal com diversos agentes alquilantes, preparados em poucas etapas a partir de dióis comerciais, resultou nos compostos **3**, **4**, **5** e **6**.



Esquema 1. Rotas utilizadas para a síntese dos análogos de miltefosina.

Foram conduzidos ensaios *in vivo* com o composto alquilfosfocolínico **4** em hamster dourado (*Mesocricetus auratus*) infectados por via intraperitoneal com  $1 \times 10^7$  células amastigotas de *L. (L.) chagasi* provenientes de um baço de outro animal infectado. A avaliação da atividade anti-leishmania *in vivo* foi realizada administrando-se, após 50 dias de infecção, uma suspensão do composto por via oral uma vez ao dia, por dez dias, na dose de 50mg/kg/dia e o glucantime 50mg/kg/dia, via intraperitoneal (controle positivo), também por dez dias. Após o tratamento, o composto testado foi capaz de diminuir o número de amastigotas no baço apresentando resultados semelhantes ao glucantime, uma vez que as médias dos resultados não foram significativamente diferentes no teste estatístico de comparação. O número de amastigotas no fígado dos hamsters tratados com o composto não apresentou redução significativa.

### Conclusões

Neste trabalho são descritos quatro compostos alquilfosfocolínicos, sendo dois inéditos (**5** e **6**), os quais foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas usuais. Os resultados indicaram também que esses derivados da miltefosina são promissores candidatos a medicamento para o tratamento das leishmanioses.

### Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES, CNPq e UFMG.

<sup>1</sup>FDA: <http://www.fda.gov/>. Acesso em: 18/01/2016.

<sup>2</sup>Marshall, A.J *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4112-19.

<sup>3</sup>Gontijo, V.S *et al. Med. Chem. Res.* **2014**, 11, 89.