

QUIMIOTERAPIA DA LEPROSA

III — Ação de compostos estruturalmente relacionados ao 4,4'-diaminodifenil sulfona na lepra murina (sulfóxido, sulfeto, benzofenona e amina) *

CHEMOTHERAPY OF LEPROSY

III — *Action of compounds structurally related to the 4,4'-diaminodiphenyl sulfone on the development of murine leprosy (sulfoxide, sulfide, benzophenone and amine).*

W. A. HADLER **

C. M. CARVALHO**

A. C. MAURI**

Os resultados obtidos até o presente com o uso de sulfonas no tratamento da lepra, se bem que encorajadores, não permitem considerar o problema da terapêutica dessa moléstia, plena ou satisfatoriamente resolvido. Uma das facetas do problema, reside no estudo da atividade de derivados do 4,4'-diaminodifenil sulfona, ou de substâncias quimicamente correlacionadas ao D.D.S., com a dupla finalidade de obter compostos com maior atividade e menor toxicidade.

Nesse sentido inúmeros AA. têm dedicado atenção a estes estudos visando novos compostos com atividade quimioterápica em diferentes moléstias e boa margem de segurança. Da literatura relativamente extensa, limitaremos à citação de alguns trabalhos com substâncias correlacionadas ao 4,4'-diaminodifenil sulfona, nos quais foram feitas substituições do grupamento —SO₂— (sulfonila) por outros grupamentos contendo ou não enxofre (tabela I).

Na sua maioria, essas substâncias foram ensaiadas "in vitro" ou "in vivo" para verificação da atividade contra vários germes, principalmente bacilos tuberculosos de várias raças.

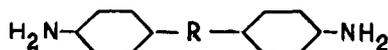
Não constam da literatura que pudemos consultar dados obtidos com o emprego dessas drogas no tratamento da lepra murina, exceção feita ao trabalho de Kikuth⁹ que, utilizando o 4,4'-diamino stilbeno, obteve resultados pouco concludentes.

Em publicação anterior¹¹ procuramos evidenciar a atividade do 4,4'-diaminodifenil sulfona na lepra murina. Prossequindo as investigações analisaremos neste trabalho o comportamento de substâncias correlacionadas

(*) Consignamos os nossos agradecimentos ao Prof. Charles Edward Corbett, catedrático de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo seu valioso auxílio no decorrer da experimentação.

(**) Serviço de Pesquisas Científicas do Departamento de Profilaxia da Lepra (Secção de Patologia Experimental), e da Fundação Paulista Contra a Lepra, São Paulo, Brasil

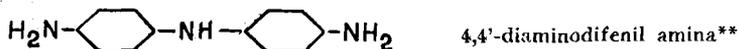
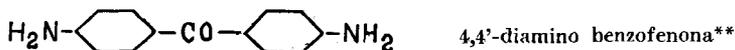
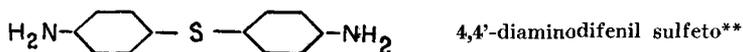
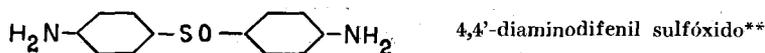
TABELA I



	— R —	Substância (*)	Referência
Sulfurados	— SO ₂ —	4,4'-diaminodifenil sulfona	Founeau et al. ⁵ Buttle et al. ² Smith, Emmart e Westfall ¹² Youmans e Doub ¹³
	— SO —	4,4'-diaminodifenil sulfóxido	
	— S —	4,4'-diaminodifenil sulfeto	
	— SO ₂ -SO ₂ —	4,4'-diaminodifenil disulfona	
	— SO-SO —	4,4'-diaminodifenil disulfóxido	
	— S-S —	4,4'-diaminodifenil disulfeto	
		— SO ₂ (CH ₂) ₃ SO ₂ —	4,4'-diaminodifeniltrimetileno disulfona
	— SO ₂ O —	—	Buttle et al. ³
	— SO ₂ NH —	4,4'-diaminodifenil sulfonimida	Cottet et al. ⁴
Não Sulfurados	— Cl ₃ C-CH —	4,4'-diaminodifeniltricloro etana	Kirkwood et al. ¹⁰
	— CO-CO —	4,4'-diamino benzila	Cottet et al. ⁴
	— CH-CH —	4,4'-diamino stilbeno	Kikuth ⁹
	— CO —	4,4'-diamino benzofenona	Freedlander ⁶
	— CHOH-CO —	4,4'-diamino benzoina	Cottet et al. ⁴
	— N-N —	4,4'-diamino azobenzeno	
	— NH-NH —	4,4'-diamino hidrazobenzeno	

(*) Segundo nomenclatura dos respectivos AA.

com a molécula da “substância-mãe”, cujas modificações se processaram exclusivamente no grupamento —SO₂— (sulfonila), como se vê a seguir:



(**) Estas substâncias foram preparadas e fornecidas pelos Drs. F. A. Berti, L. M. Zitti, C. Perego, H. W. Rzeppa, B. H. G. Rieckmann e O. P. Rapp, da Secção de Quimioterapia do Instituto Butantan (São Paulo — Brasil), a quem agradecemos. Em trabalho publicado por esses AA.¹ consta o estudo químico dessas substâncias.

A determinação da atividade dessas substâncias, no desenvolvimento da lepra murina experimental, constitui o escopo desta publicação.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 99 ratos que ao se iniciarem as experiências tinham 60-90 dias de idade, mantidos e alimentados segundo as normas padrões destes laboratórios (Mauri, Hadler e Carvalho¹¹). Esses animais foram inoculados com uma suspensão de *M. lepraemurium*; a técnica de preparação, a concentração bacilar, a via de inoculação e a dose inoculada, estão referidas em trabalho anterior (Hadler e Mauri⁷).

A administração das drogas efetuou-se pelo método droga-dieta, iniciada 8 dias após a inoculação; aos animais ofereceram-se 15 gramas de mistura, controlando-se as quantidades ingeridas diariamente, o que permitiu o cálculo da dose média e consumo por 24 horas. Foram empregadas doses próximas à máxima tolerada (tabela II) de acordo com o estabelecido em trabalho anterior¹¹.

TABELA II

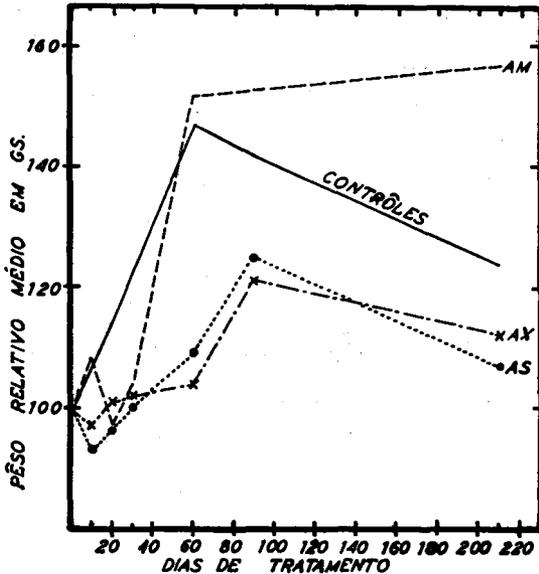
Lote	Droga	Nº de ratos	Via administração	% droga na dieta em grs.	Dose média diária em mgrs.	Dose total média em grs.	Observações
A	4,4'-diaminodifenil sulfóxido	25	Oral	0,3	38,7	6,83	Interrupção do tratamento durante 10 dias devido ao aparecimento de fenômenos tóxicos.
	4,4'-diaminodifenil sulfeto	25	Oral	0,3	40,6	7,84	
	Controles sem tratamento *	10	—	—	—	—	
B	4,4'-diamino benzofenona	15	Oral	0,2	35,3	5,29	Durante os primeiros 56 dias a droga foi administrada na proporção de 0,4%.
	4,4'-diaminodifenil amina	15	Oral	0,1	15,9	2,45	Inicialmente, durante 50 dias a droga foi administrada na proporção de 0,2%.
	Controles sem tratamento.	9	—	—	—	—	

(*) Êstes 10 ratos são os mesmos controles referidos em publicação anterior¹¹, porquanto a experiência com o 4,4'-DD sulfóxido e 4,4'-DD sulfeto foi efetuada concomitantemente com a determinação da atividade do 4,4'-DD sulfona.

Dos animais do lote A fez-se o registro ponderal (figura n° 1).

Todos os animais sacrificados ou mortos no decorrer da experimentação foram necropsiados e estudados sob o ponto de vista anátomo-patológico e bacterioscópico. Para o estudo histológico o material foi fixado em formol a 10% incluído em parafina e corado pelos métodos da hematoxilina-eosina e Ziehl.

Figura n°1 - REGISTRO PONDERAL

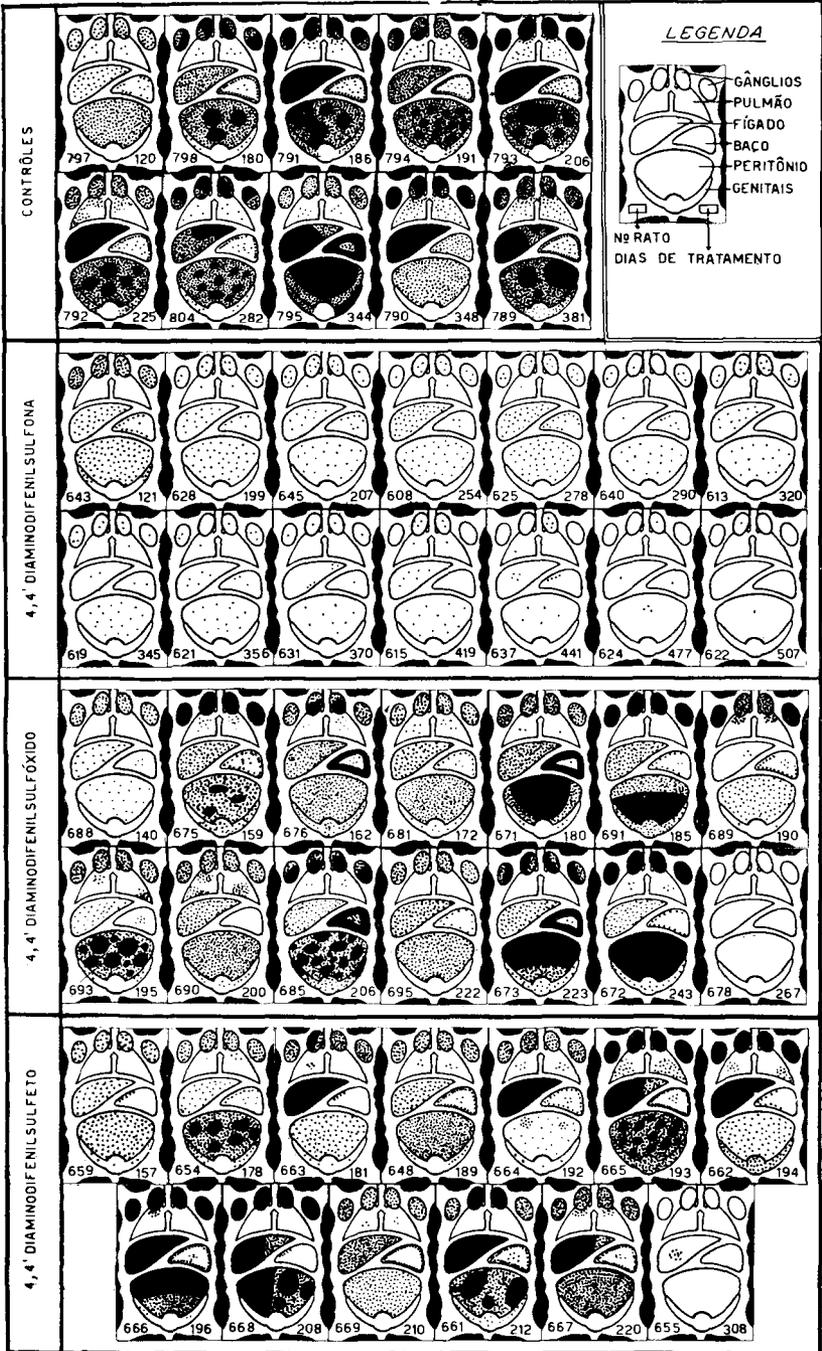


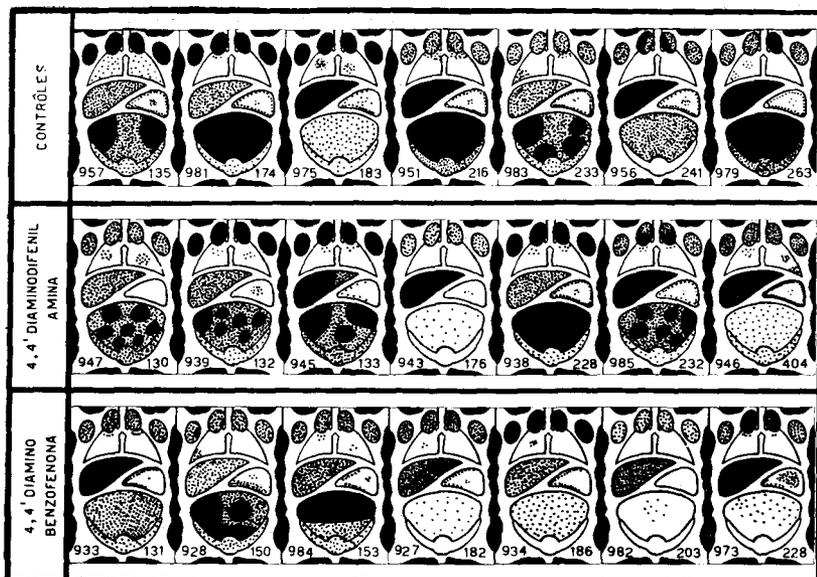
Legenda: AM = 4,4'-diaminodifenil sulfona
 AX = 4,4'-diaminodifenil sulfóxido
 AS = 4,4'-diaminodifenil sulfeto

Nos esquemas representativos das lesões macro e microscópicas de cada rato (figs. números 2 e 3), as áreas pretas são diretamente proporcionais à intensidade das lesões. A presença de raros-pontos diz respeito apenas às lesões microscópicas,

Tomando como base os índices representativos da intensidade das lesões, conforme a tabela chave (tabela III), construiu-se um quadro no qual está representada numericamente a intensidade das lesões nos animais tratados pelas diferentes substâncias utilizadas (tabela IV).

A anotação das datas de morte dos animais forneceu dados para a constituição da curva de sobrevivência (figura n° 4), do agrupamento de frequência da mortalidade (tabela V) e suas características estatísticas (tabela VI).





RESULTADOS

A análise do traçado do registro ponderal; da percentagem de animais vivos em relação ao tempo de tratamento (curva de sobrevivência); o agrupamento de frequência da mortalidade; a representação numérica da intensidade das lesões; e a representação esquemática das lesões macroscópicas, histológicas e os achados baciloscópicos de cada animal, permitem uma apreciação da atividade de cada substância nas condições em que foi efetuada a experiência.

Nas tabelas e gráficos constam também dados obtidos com o tratamento pelo 4,4'-diaminodifenil sulfona. Este fato prende-se à recomendação de Youmans ¹⁴: "Quando se testam compostos pelo método droga-dieta, uma série de controles deve ser constituída por animais que recebem na dieta uma substância de valor quimioterápico conhecido". No caso do grupo de drogas em estudo, esta exigência foi satisfeita com a inclusão dos resultados obtidos com o 4,4'-diaminodifenil sulfona porquanto as experiências com esta substância e com as outras que ora publicamos, foram efetuadas na mesma ocasião. Por esse motivo os resultados obtidos com cada droga são referidos em função dos controles (animais inoculados que não receberam tratamento) e os tratados pelo 4,4'-diaminodifenil sulfona (os mesmos já referidos em publicação anterior ¹¹)

Figura nº 2 — CURVA DE SOBREVIVENCIA

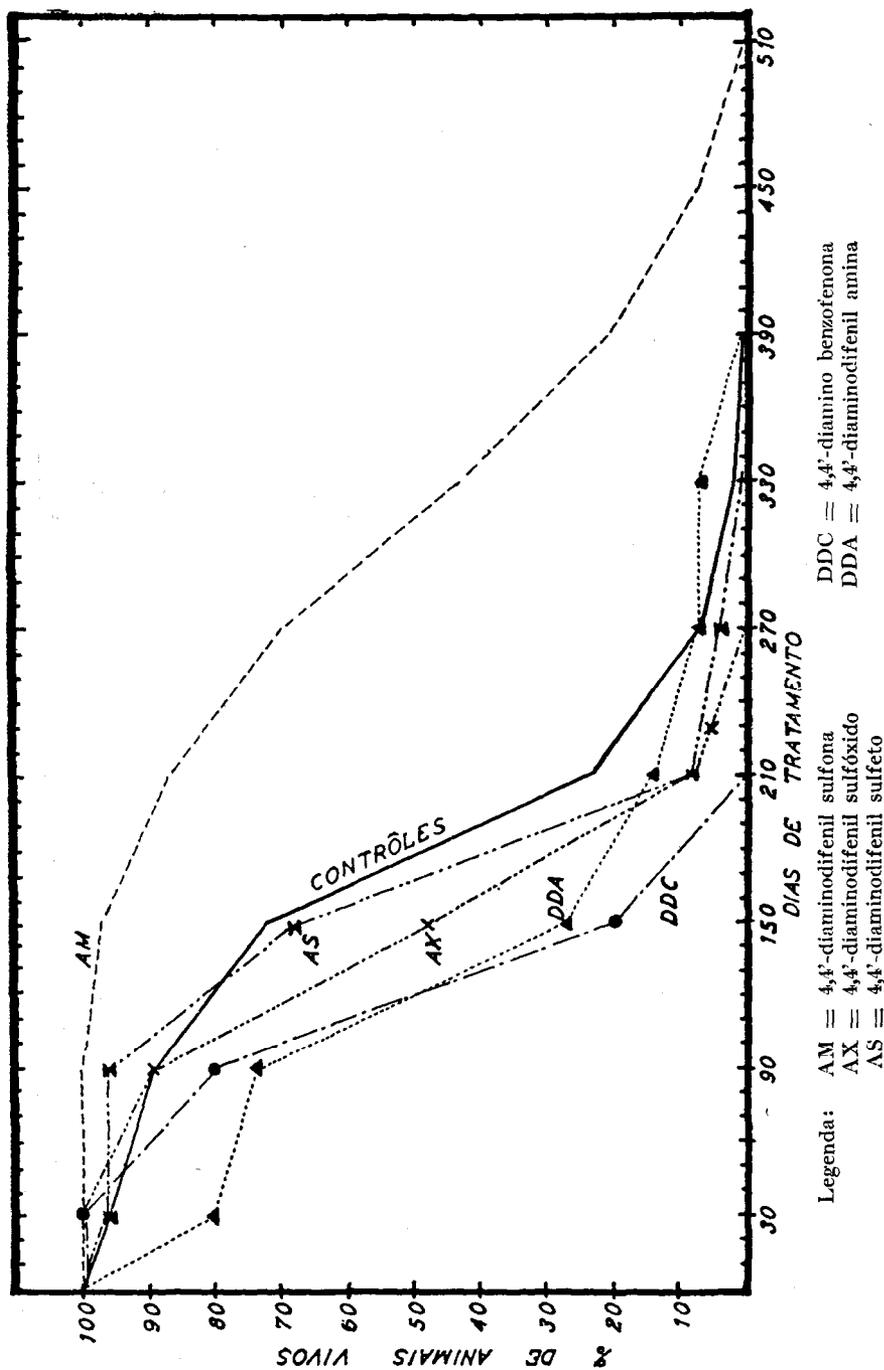


TABELA V — MORTALIDADE: AGRUPAMENTO DE FREQUENCIA

Nº de dias	Diaminodifenil sulfona		Diaminodifenil sulfóxido		Diaminodifenil sulfeto		Diaminodifenil amina		Diamino benzofenona		Controles	
	Nº abs.	Nº rel.	Nº abs.	Nº rel.	Nº abs.	Nº rel.	Nº abs.	Nº rel.	Nº abs.	Nº rel.	Nº abs.	Nº rel.
0 — 60	—	—	—	—	1	4,00	3	20,00	—	—	2	3,51
60 — 120	—	—	3	12,00	0	0,00	1	6,67	3	20,00	4	7,02
120 — 180	1	3,33	10	40,00	7	28,00	7	46,67	9	60,00	10	17,54
180 — 240	3	10,00	10	40,00	15	60,00	2	13,33	3	20,00	28	49,12
240 — 300	5	16,67	2	8,00	1	4,00	1	6,67	—	—	9	15,79
300 — 360	8	26,67	—	—	1	4,00	0	0,00	—	—	3	5,26
360 — 420	7	23,33	—	—	—	—	1	6,67	—	—	1	1,75
420 — 480	4	13,33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
480 — 540	2	6,67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total.....	30	100,00	25	100,00	25	100,00	15	100,01	15	100,00	57*	99,99

Legenda: Nº abs. = número absoluto.
Nº rel. = número relativo.

(*) Esse grupo de 57 ratos compreende os 10 animais controles do Lote A e 9 do Lote B; conforme foi referido em publicação anterior, esse grupo de 57 ratos (inoculados com mesma suspensão bacilar, dose, via e mantidos em condições semelhantes) tiveram evolução da moléstia experimental idêntica em todos os seus aspectos. Dessa maneira, a título de ilustração e ratificação dos resultados, são aqui assinalados, mesmo porque, em última análise, são controles de um grupo grande de experiências efetuadas na mesma ocasião.

TABELA VI - MORTALIDADE: CARACTERÍSTICAS ESTATÍSTICAS

Características	Animais tratados					Animais controles
	Diaminodifenil sulfona	Diaminodifenil sulfóxido	Diaminodifenil sulfeto	Diaminodifenil amina	Diamino benzo-fenona	
Nº de observações ...	30	25	25	15	15	57
Média (em dias)	343,8	176,4	193,2	154,0	150,0	193,2
Erro padrão da média	± 15,3	± 9,7	± 10,5	± 23,6	± 9,7	± 9,4
Erro provável da média	± 10,2	± 6,7	± 7,1	± 15,9	± 6,5	± 6,3
Moda	345,0	180,0	201,8	152,7	150,0	209,2
Mediana	345,0	180,0	200,0	154,3	153,3	207,8
Desvio padrão	± 85,2	± 48,6	± 52,8	± 91,2	± 37,8	± 70,8
Erro padrão do desvio padrão	± 10,8	± 6,8	± 7,4	± 16,6	± 6,9	± 6,6
Erro provável do desvio padrão	+ 7,2	+ 4,6	+ 5,0	+ 11,2	+ 4,6	+ 4,5
Coefficiente de variação	24,8%	27,5%	27,3%	60,8%	25,2%	36,64%
Coefficiente de assimetria	- 0,01	- 0,07	- 0,16	0,00	0,00	- 0,23

1) *Registro ponderal* — Pela análise da figura nº 1, nota-se que as curvas de peso dos animais tratados pelo 4,4'-diaminodifenil sulfóxido e 4,4'-diaminodifenil sulfeto, são semelhantes às dos controles. As diferenças existentes correriam por conta da toxicidade das substâncias em estudo. No confronto com a curva de peso dos animais tratados pelo 4,4'-diaminodifenil sulfona, observam-se diferenças nitidas; enquanto nestes há aumento progressivo do peso, naqueles, a queda é evidente.

2) *Sobrevivência* — As curvas de sobrevivência dos animais tratados pelas substâncias ensaiadas (figura nº 4), são aproximadamente idênticas à curva dos animais não tratados (controles); as diferenças são pequenas e não podem ser analisadas detalhadamente tendo em vista o número restrito de animais utilizados para cada droga em estudo. Dessa maneira, nas condições em que foi feita a experiência, não pudemos observar influên-

cia destas substâncias na sobrevivência dos animais em tratamento em relação aos controles. Chamamos a atenção para a curva de sobrevivência dos animais tratados pelo 4,4'-diaminodifenil sulfona (substância de atividade conhecida) ; o percentual máximo de mortalidade no lote de animais tratados pelo DDS é atingido por volta do 11º mês de tratamento, ao passo que com o tratamento pelo 4,4'-DD sulfóxido, sulfeto, amina, benzofenona e controles está entre o 5º e 7º mês. A análise estatística da mortalidade nos diferentes grupos de animais (tabela VI), salienta as diferenças existentes, principalmente no que se refere aos valores da média da mortalidade (sobrevida máxima) (tabela VII).

TABELA VII — COMPARAÇÃO ENTRE SOBREVIVÊNCIA MÉDIA E MÁXIMA

D r o g a	Sobrevida média	Sobrevida máxima
4,4'-diaminodifenil sulfóxido	176,4	270,0
4,4'-diaminodifenil sulfeto	193,2	330,0
4,4'-diamino benzofenona	150,0	210,0
4,4'-diaminodifenil amina	154,0	390,0
4,4'-diaminodifenil sulfona	343,8	540,0
Controles sem tratamento, apenas inoculados	193,2	390,0

3) *Resultados anátomo-patológicos* — Através da representação numérica da intensidade das lesões e dos esquemas representativos dos exames macroscópico e histológico, podemos fazer uma idéia geral do grau de atividade das substâncias que foram administradas.

Pela tabela IV verifica-se que o grau de infecção é bastante elevado nos animais tratados; os valores médios totais aproximam-se ao dos controles. Em relação ao 4,4'-diaminodifenil sulfona verifica-se que as diferenças são nítidas, isto é, os valores numéricos são bem menores.

De um modo geral, a intensidade das lesões é praticamente a mesma nos animais tratados pelo 4,4'-diaminofenil sulfóxido(*) , 4,4'-diaminodifenil sulfeto (*), 4,4'-diamino benzofenona, 4,4'-diaminodifenil amina e con-

(*) Os animais números 655 e 678 apresentaram lesões mínimas, ou mesmo ausência de lesões; atribuímos esse fato à falha no momento da inoculação, tendo em vista o comportamento geral dos animais tratados por essas duas substâncias.

trôles (figuras números 2 e 3). No confronto com os esquemas dos animais tratados com o 4,4'-diaminodifenil sulfona, destaca-se nitidamente o menor grau de infecção destes últimos.

Os resultados histológicos e baciloscópicos estão resumidos na tabela VIII.

TABELA VIII — RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS E BACILOSCÓPICOS

D r o g a	Diaminodifenil sulfona	Diaminodifenil sulfóxido	Diaminodifenil sulfeto	Diaminodifenil amina	Diamino benzofenona
Retardamento do ritmo evolutivo da moléstia	Nítido	Muito discreto	Nulo	Nulo	Nulo
Regressão histológica de lesões ^s	Intensa	Muito discreta	Nula	Discreta	Muito discreta
Alterações da morfologia bacilar	Intensa	Discreta	Muito discreta	Discreta	Discreta
Redução numérica dos bacilos	Muito intensa	Muito discreta	Nula	Muito discreta	Nula

DISCUSSÃO

As sobrevivências média e máxima dos animais tratados pelo sulfóxido, sulfeto, amina e benzofenona, são aproximadamente iguais às dos contrôles. As diferenças para menos, isto é, as sobrevivências média e máxima menores nos animais tratados, decorreriam por conta das doses diárias empregadas que, como foi assinalado, foram elevadas.

Comparativamente aos resultados obtidos com uma substância de atividade quimioterápica conhecida (4,4'-diaminodifenil sulfona) a importância da sobrevivência média e máxima é logo evidenciada; com a administração dessa droga a animais infectados, a sobrevida média é de 343,8 e a máxima é de 540 dias, dados numéricos bem mais elevados do que os obtidos com animais infectados sem tratamento (contrôles) e do que com os tratados pelo sulfóxido, sulfeto, amina e benzofenona.

Tendo-se em conta esses dados, cuja importância ressalta a uma observação mais ligeira, e analisando a curva de peso, o ritmo evolutivo da moléstia e o aspecto histológico e baciloscópicos das lesões, somos levados

a admitir que, dentro das condições experimentais expostas acima. o 4,4'-diaminodifenil sulfóxido e 4,4'-diaminodifenil amina possuem uma atividade muito pequena, praticamente nula; o 4,4'-diaminodifenil sulfeto e o 4,4'-diamino benzofenona são destituídos de qualquer atividade quimioterápica.

Em resumo, as quatro drogas estudadas não possuem qualquer valor prático no que se refere ao tratamento da infecção do rato pelo *M. leprae-murium*.

Aliás, pela análise da literatura verifica-se que toda vez que na molécula do 4,4'-diaminodifenil sulfona se substitui ou introduz modificações no grupamento sulfonila $-\text{SO}_2-$, obtêm-se substâncias cuja atividade quimioterápica é inferior à do DDS ou mesmo nula (principalmente no que se refere à ação "in vitro" ou "in vivo" contra bacilos tuberculosos de várias raças).

Assim, a substituição do grupamento sulfonila ($-\text{SO}_2-$) por grupamentos sulfóxido ($-\text{SO}-$), sulfeto ($-\text{S}-$), permitiu a Fourneau e colaboradores ⁵, Butle e colaboradores ², Smith, Emmart & Westfall ¹² a conclusão de que a atividade aumenta com o grau de oxidação da substância resultante. Do mesmo modo, o disulfeto ($-\text{S}-\text{S}-$), o disulfóxido ($-\text{SO}-\text{SO}-$), o disulfona ($-\text{SO}_2-\text{SO}_2$) e o sulfonimida ($-\text{SO}_2\text{NH}-$) são compostos, segundo Cottet e colaboradores ⁴, destituídos de qualquer valor prático; a substituição do $-\text{SO}_2-$ por $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2-$ segundo Youmans e Doub ¹³, resultou em composto com atividade menor do que a da substância-mãe.

Segundo Kirkwood e colaboradores ¹⁰, entre os grupamentos isentos de enxofre, semente o composto contendo o radical tricloroetilídênico ($-\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}-$) teria demonstrado alguma atividade na tuberculose.

O grupamento dicetonico ($-\text{CO}-\text{CO}-$) nas benzilas (Cottet e colaboradores⁴) e o grupamento etilênico ($\text{CH}-\text{CH}$) nos estilbenos (Kikuth⁹) revelaram atividade discreta; êste pesquisador empregando o 4,4'-diamino stilbeno na lepra do rato, concluiu por uma atividade ligeira ou duvidosa.

Ao contrário, a substituição do sulfonila $-\text{SO}_2-$ pelos grupamentos cetonico $-\text{CO}-$ nas benzofenonas (Freedlander⁶), carbino-cetonico $-\text{CHOH}-\text{CO}-$ nas benzoinas, azoico $-\text{N}-\text{N}-$ nos azobenzenos, hidrazoico $-\text{NH}-\text{NH}-$ nos hidrazobenzenos (Cottet e colaboradores⁴), não revelaram substâncias com atividade quimioterápica apreciável.

De modo geral, dentro das conclusões dos respectivos autores, toda vez que se substitui o grupamento $-\text{SO}_2-$ na molécula do 4,4'-diaminodifenil sulfona por outros radicais, segue-se uma redução da atividade quimioterápica e nenhum desses compostos teve aplicabilidade prática.

O presente estudo de substâncias com substituição do $-\text{SO}_2-$ por $-\text{SO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$ e $-\text{NH}-$ (estruturalmente relacionadas com a molécula da substância-mãe) é a comparação dos resultados obtidos com os do 4,4'-diaminodifenil sulfona, permitindo concluir pela importância do grupamento $-\text{SO}_2-$ nessa molécula; os compostos que se seguem à substituição da sulfonila (4,4'-diaminodifenil sulfóxido, 4,4'-diaminodifenil sulfeto, 4,4'-diaminodifenil amina e 4,4'-diamino benzofenona), são substâncias destituídas de atividade quimioterápica e de aplicabilidade prática na lepra murina, o que está de acordo com os resultados obtidos por outros AA. em diferentes condições e germes.

SUMMARY

CHEMOTHERAPY OF LEPROSY

III — Action of compounds structuraly related to the 4,4'-diaminodiphenyl sulfone on the development of murine leprosy (sulfoxide, sulfide, benzophenone and amine)

Prosecuting the studies of the action of drugs on the development of murine leprosy, we report in this paper the results obtained with compounds related to the molecule of the 4,4'-diaminodiphenyl sulfone, the:

4,4'-diaminodiphenyl sulfoxide
4,4'-diaminodiphenyl sulfide
4,4'-diaminodiphenyl amine and
4,4'-diamino benzophenone,

compounds in wich it was made substitution of the $-\text{SO}_2-$ group by the $-\text{SO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ and $-\text{CO}-$ respectively.

The literature do not made reference with regard to the treatment of the murine leprosy with these compounds; the scope of the experiment was to study the activity of these drugs on the development of marine leprosy.

It was used the same methods that was done in previous reports (7 and 11) and the results of treatment with each drug was compared with the ones obtained when used the 4,4'-diaminodiphenyl sulfone in same conditions, as described before.

From the analisys of the ponderal register (figure n° 1) it is evidenciate that there is a decrease of corporal weight of the animals under treatment, compared with the curve of control's weight. This fact must be connected with the toxicity of the substances (sulfoxide and sulfide) being studied. We call the attention for the ponderal register of animals receiving the 4,4'-diaminodiphenyl sulfone.

The curves of survival time (figure n° 4) of animals receiving the studied drugs approaches that of controls; small differences are not analised in detail in view the little number of animals used for the screening of each drug. In the conditions of the experiments it was not observed any influence of the treat-

ment with these drugs upon the survival time, when compared with the control group.

In the other hand the comparison of these groups (treated animals and control animals) with the group of animals treated with 4,4'-diaminodiphenyl sulfone, shows a markedly difference in respect of the average survival time and maximal survival time (Table VII). The grouping of frequency of mortality (Table V), also shows differences among these groups, when compared with the DDS treated animals and controls.

From the statistic characteristics for the mortality of these groups, (treated with the four studied drugs, controls and DDS treated) it is noted that the differences are remarkable (Table VI).

From the schematic representation (figures 2 and 3) the intensity of lesions in the treated animals is practically the same in all, including controls; it is evident that the animals which received the DDS have less intense lesions than the others considered.

From the present study and having considered the data enumerated above, we have concluded for a very little activity of the 4,4'-diaminodiphenyl sulfoxide and 4,4'-diaminodiphenyl amine. The 4,4'-diaminodiphenyl sulfide and the 4,4'-diamino benzophenone do not present activity at all.

These results agree with that ones referred by other Authors in the literature with the employment of these class of drugs "in vitro" and "in vivo" tests against tuberculous bacilli and other agents.

With the substitution of the $-\text{SO}_2-$ group in the molecula of 4,4'-diaminodiphenyl sulfone, by other radicals, it is obtained a compound with lack or great reduction of activity.

It was possible conclude from the study that the

4,4'-diaminodiphenyl sulfoxide,
4,4'-diaminodiphenyl sulfide,
4,4'-diaminodiphenyl amine and
4,4'-diamino benzophenone

are compounds without practical applicability in respect the murine leprosy treatment.

REFERÊNCIAS

1. Berti, F. A., Ziti, L. M., Perego, C., Rzeppa, H. W., Rieckmann, B. H. G. e Rapp, O. P. — Rev. Brasil. Leprologia, **20**: 104, 1952.
2. Buttle, G. A. H., Stephenson, D., Smith, S., Dewing, T. e Foster, G. E. — Lancet **1**:1331, 1937.
3. Buttle, G. A. H., Dewing, T., Foster, G. E., Gray, W. H., Smith, S. e Stephenson, D. — Biochem. J. **32**:1101, 1938.
4. Cottet, J., Rist, N., Libermann, D., Perdigon, E. e Moyeux, M. — Thérapie **6**:251, 1951.
5. Fourneau, E., Tréfouël, J., Nitti, F., Bovet, D. e Tréfouël, Mme. J. — Compt. rend. Acad. Sci. **204**:1763, 1937.
6. Freedlander, B. L. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **51**:153, 1942.

7. Hadler, W. A. e Mauri, A. C. — Rev. Brasil. Leprologia **16**:139, 1948.
8. Hadler, W. A. — Rev. Brasil. Leprologia **19**:75, 1951.
9. Kikuth, W. — In Pharmaceuticals at the I.G. Farbenindustrie Plant. Elberfeld, Germany, pág. 90. — Combined Intelligence Objectives. Sub-Committee. London — H.M. Stationery Office. Iten n° 24. File n° XXV-54. Reported by: Kleiderer, I. C., Rice, J. B. e Conquest, V.
10. Kirkwood e col. — J. Am. Chem. Soc. **68**:2405, 1946. In Jean Paraf — Étude des chimiques sur la tuberculose — cap. III. La chimiotherapie antituberculeuse, por André Girard. — Expansion Scientifique Française, Paris, 1948.
11. Mauri, A. C., Hadler, W. A. e Carvalho, C. M. — Rev. Brasil Leprologia **19**:85, 1951.
12. Smith, M. I., Emmart, E. W. e Westfall, B. B. — J. Pharm. Exp. Therap. **74**:163, 1942.
13. Youmans, G. P. e Doub, L. — Am. Rev. Tuberc. **54**:287, 1946.
14. Youmans, G. P. — Ann. New York Acad. Sci. **52**:662, 1949.