

# Síntese e Avaliação Leishmanicida de Novas Substâncias Sinteticamente Simples.

Talitha C. Bezerra<sup>\*1,2</sup> (IC), Monica M. Bastos<sup>1,2</sup> (PQ), Núbia Boechat<sup>1</sup> (PQ)

Email do apresentador: [talithabezerra@outlook.com](mailto:talithabezerra@outlook.com)

<sup>1</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos-FIOCRUZ- Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos – Rio de Janeiro, CEP 21041-250, Brasil.

<sup>2</sup> PROBIN, Associação Brasileira de Ensino Universitário – UNIABEU - Rua Itaiara, 301 Centro, Belford Roxo – Rio de Janeiro, CEP 26113-400, Brasil.

Palavras Chave: leishmaniose, triazolopirimidinas, arginase

## Introdução

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, distribuída em todos os continentes, que afeta tanto o homem quanto os animais.<sup>1</sup> Ela está inserida em um grupo de doenças denominadas “Doenças Negligenciadas”, que atingem principalmente os países pouco desenvolvidos.

Atualmente, estima-se que 12 milhões de pessoas estejam infectadas pela leishmaniose, e os fármacos utilizados no tratamento tem o uso limitado, devido à alta toxicidade e ao aparecimento de resistências. Desta forma, torna-se imperativo investimentos em pesquisas e no desenvolvimento de novos fármacos eficientes, não tóxicos e baratos.

A arginase é uma importante enzima que tem como principal função a catálise da hidrólise de *L*-arginina, para produzir uréia e *L*-ornitina. A atividade da arginase nos tripanossomatídeos tem se mostrado específica ao gênero e tem sido utilizada como uma ferramenta de classificação e identificação. *Leishmania* é um gênero desta família na qual a arginase é detectada. Acredita-se, então, que possua um papel na produção de *L*-ornitina.<sup>2</sup>

Nos últimos anos, a literatura tem descrito novas moléculas contendo a subunidade NC(=N) ou NC(=S), como requerimento mínimo para atividade leishmanicida e propriedade imuno-estimulante.<sup>3</sup> Além disso, algumas destas moléculas mostraram ser boas inibidoras da arginase.

Desta forma, utilizando técnicas de modelagem molecular, foram planejados e sintetizados novos compostos, contendo as subunidades NC(=N) ou NC(=S), como potenciais inibidores da arginase e, conseqüentemente, ativos contra *Leishmania spp.*

## Resultados e Discussão

As moléculas planejadas foram construídas e otimizadas por cálculo empírico, sendo posteriormente submetidas à simulações de ancoramento (docking) molecular com a arginase.

Todos os derivados propostos apresentaram boas interações com o alvo de inibição.

Até o momento, foram obtidos dois novos compostos (**1a-b**) e a rota sintética para a preparação destes novos derivados foi realizada em 2 etapas reacionais, obtendo-se um rendimento global satisfatório. Todos os produtos finais (**1a-b**) foram caracterizados por métodos espectroscópicos e mostraram resultados compatíveis com a estrutura das substâncias (Figura 1).

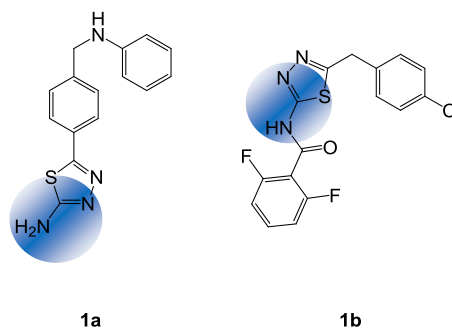


Figura 1. Estrutura química dos novos compostos sintetizados (**1a-b**).

Os produtos obtidos (**1a-b**) foram enviados para avaliações biológicas em diferentes gêneros de *Leishmania*, para a forma infectante promastigota.

## Conclusões

Os compostos planejados mostraram bons resultados na modelagem molecular. Até o momento, foram sintetizadas duas novas substâncias contendo as subunidades NC(=N) ou NC(=S), descritas como como requerimento mínimo para atividade leishmanicida. Estes derivados foram obtidos através de uma rota sintética simples e com bons rendimentos reacionais. A avaliação da atividade leishmanicida dos novos compostos está em andamento.

## Agradecimentos

PROBIN; FAPERJ; Farmanguinhos/Fiocruz; CIEE

<sup>1</sup> Sítio eletrônico do Drugs for neglected Diseases initiative (DNDi).

Disponível em: <http://dndial.org/>

<sup>2</sup> Camargo, E. P. et al. *Exp. Parasitol.* **1978**, *46*, 141.

<sup>3</sup> Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 651.