

Síntese de compostos pseudo-peptídicos com atividade inibidora contra a protease aspártica do parasita *Leishmania amazonensis*

Cortes, M. C. R. D.¹ (TM); de Assis, J.V.M.¹ (TM); Santos, A. L. S.² (PQ); Branquinha, M. H.² (PG); Matteoli, F. P.² (PG); de Resende¹, G. O. (FM); Cotrim, B. A.^{1*} (FM)
bruno.cotrim@ifrj.edu.br

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - Campus Rio de Janeiro, 20270-021, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Instituto de Microbiologia Paulo de Góes - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Palavras Chave: inibidor, protease, pseudo-peptídeo, leishmaniose

Introdução

É documentado que a *L. amazonensis* possui a capacidade de produzir atividade proteásica aspártica, a qual é inibida por Pepistatina A e vários outros inibidores de protease para HIV. Estes resultados indicam que a peptidase aspártica do parasita tem localização intracelular e pode ser um alvo para inibidores de protease.¹

Em paralelo, estudos publicados demonstraram que inibidores de protease para HIV causaram diversos danos sobre processos biológicos cruciais da *L. amazonensis*, reforçando que a protease aspártica pode ser um alvo terapêutico em potencial para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento de leishmaniose.

Os rendimentos são superiores a 70% em todas as etapas do processo.

Todos os compostos foram capazes de inibir a atividade proteásica aspártica do extrato celular da *L. amazonensis*, porém com diferentes intensidades.

Tabela 1. Concentração necessária do composto para 50% de inibição (IC₅₀) da atividade peptidásica aspártica em fração solúvel do extrato celular de promastigotas *L. amazonensis* em substrato de catepsina D a 2 mM, pH 5,0 e temperatura de 37 °C.

Composto	IC ₅₀ (µM)
4a	72,3
4b	-
4c	38,4
5a	55,4
5b	-
5c	0,04
6a	56,3
6b	84,6

Resultados e Discussão

Foram sintetizados seis diferentes pseudo-peptídeos assimétricos utilizando a rota sintética descrita por de Resende *et al.* partindo do ácido L-tartárico e dois outros compostos a partir do ácido D-tartárico. (Figura 1).²

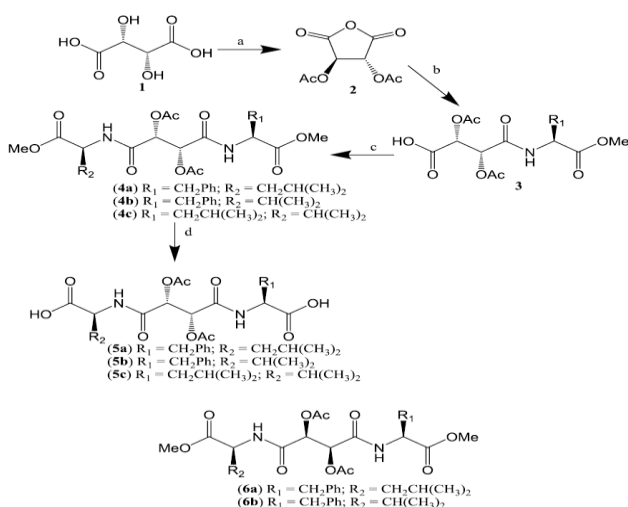


Figura 1. Rota sintética: (a) anidrido acético, H₂SO₄, refluxo; (b) L-aminoéster metílico, THF, T.A.; (c) 1) ClCO₂Et, NMM, CH₂Cl₂, 0 °C; 2) L-aminoéster metílico, CH₂Cl₂, T.A.; (d) K₂CO₃, MeOH, 0 °C. Compostos **6a** e **6b** sintetizados a partir do ácido D-tartárico

Conclusões

Os compostos foram testados contra a atividade proteásica aspártica da *L. amazonensis*. Todos apresentaram atividade inibidora, pelo menos a nível micro molar. O composto **5c** foi o mais eficiente, com um IC₅₀ de 0,04 µM.

Agradecimentos

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro - Unidade Rio de Janeiro.

¹Santos, L.O.; Marinho, F.A.; Altoé, E.F. Vitória, B.S.; Alves, C.R.; Brito, C.; Motta, M.C.M.; Branquinha, M.H.; Santos, A.L.S.; D'ávila-Levy, C.M. *PLoS One* **2009**, *4*, e4918.

²Resende, G. O.; da Silva, J. F. C.; Cotrim, B. A.; Antunes, O. A. C.; Aguiar, L. C. S. *Letters in Organic Chemistry* **2007**, *4*, 146.