

Síntese e Avaliação Biológica de Novos Inibidores da Enzima Purina Nucleosídeo Fosforilase de *Schistosoma mansoni*

Matheus P. Postigo (PG),^{1,*} Mara E. F. Braibante (PQ),² Hugo T. S. Braibante(PQ),² Luciana de C. Tavares (PG),² Simone F. Rohte (IC),² Adriano D. Andricopulo (PQ),¹ (m_postigo@yahoo.com)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria

Palavras Chave: purina nucleosídeo fosforilase, esquistossomose, pirazóis

Introdução

As doenças endêmicas parasitárias têm recebido notável atenção em programas especiais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Para várias doenças infecto-parasitárias consideradas prioritárias nestes programas, como por exemplo, a esquistossomose, não existem vacinas disponíveis e os fármacos permanecem o centro do controle. Contudo, o repertório de fármacos disponível é limitado e/ou inadequado, e o quadro é bastante agravado pela emergência de cepas de parasitas resistentes. A validação de novos alvos moleculares é de fundamental importância no processo de descoberta de novos fármacos.^{1,2} Após a seleção do alvo apropriado, a etapa seguinte é encontrar moléculas pequenas capazes de modular a sua atividade em um caminho que fornecerá segurança e eficácia no tratamento ou prevenção de distúrbios ou doenças humanas. A enzima purina nucleosídeo fosforilase (PNP, EC 2.4.2.1) de *Schistosoma mansoni* foi selecionada como alvo em nosso programa de triagem bioquímica para a identificação de novos inibidores candidatos a agentes quimioterápicos contra a esquistossomose, doença tropical considerada pela OMS como a segunda mais importante em termos sócio-econômicos. O presente trabalho apresenta a identificação de uma série promissora de inibidores para a enzima-alvo, com nova diversidade estrutural representa por uma classe de derivados pirazólicos.

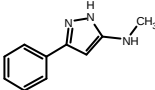
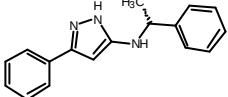
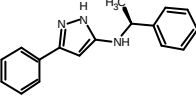
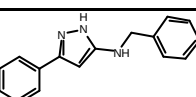
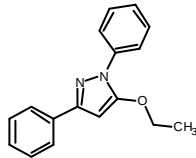
Resultados e Discussão

No presente estudo, uma série de compostos foi sintetizada e avaliada contra a enzima PNP de *S. mansoni*. Os Pirazóis (**1-4**) foram obtidos a partir de α -oxocetenos O,N-acetais utilizando a metodologia de reações sob suporte sólido K-10/ultrassom.³ O composto **5** foi sintetizado a partir do 3-oxo-3-fenilpropanotiolato de etila com cloridrato de fenilhidrazina, nas mesmas condições reacionais descritas para os compostos **1-4**.

O trabalho de triagem bioquímica dos derivados pirazólicos sintetizados permitiu a identificação de 5 inibidores da enzima do parasita. As estruturas

associadas ao valor da propriedade biológica são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de inibição dos derivados pirazólicos contra a enzima PNP de *S. mansoni*.

Código	Estrutura	Inibição (%) 200 μ M
1		50
2		45
3		25
4		42
5		40

Conclusões

Os resultados obtidos são muito importantes porque levaram a identificação de uma nova classe de inibidores da PNP de *S. mansoni*. A informação estrutura-atividade coletada será fundamental para o planejamento e síntese de novos inibidores mais potentes e seletivos frente à enzima-alvo. Estudos do mecanismo de ação desta classe de inibidores estão sendo conduzidos.

Agradecimentos

FAPESP, FAPERGS

¹ Andricopulo, A. D.; Montanari, C. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 585.

² Castilho, M. S.; Postigo, M. P.; Paula, C. B. V.; Montanari, C. A.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 516.

³ Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Roza, J. K. ; Henriques, D. M. Tavares, L. C. ; *Synthesis*. **2003**, 8,1160.