

Utilização da modelagem molecular para a escolha do método de síntese de pró-fármacos dendriméricos potencialmente antichagásicos

Jeanine Giarolla (PG)*(jeanineg@usp.br), Gustavo H. G. Trossini (PG), Márcio H. Zaim (PQ), Elizabeth Igne Ferreira (PQ), Carla M. S. Menezes (PQ)

LAPEN, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: doença de Chagas, síntese de dendrímeros, modelagem molecular.

Introdução

A doença de Chagas constitui grave problema de saúde pública. Cerca de 25% dos casos de pessoas infectadas por *T. cruzi* evoluem para patologias irreversíveis, ocasionando índices consideráveis de morbidade e mortalidade. Os fármacos disponíveis na terapêutica mostram-se tóxicos e de eficácia discutível para a fase crônica da doença¹. O derivado hidroximetilnitrofuril (NFOH) mostrou-se promissor com maior atividade e menor toxicidade em relação ao benznidazol².

Dendrímeros são moléculas nanoscópicas, com tamanho próximo de 10-30 Å. Por apresentarem estrutura definida e funcionalidades periféricas são fortes candidatos a transportadores de fármacos³. Três tipos de síntese para estes compostos são possíveis: convergente, divergente e ortogonal.

Tendo em vista o exposto, planejaram-se pró-fármacos dendriméricos antichagásicos potenciais, em que a superfície periférica do dendrímero é composta por ácido L-(-)-málico e NFOH, tendo como foco central o inositol na proporção de 6:6:1, respectivamente. O método convergente consistiria na reação entre o ácido L-(-)-málico e NFOH. Posteriormente, este produto de síntese seria unido ao foco central. No método divergente, o inositol e o ácido L-(-)-málico formariam a primeira etapa sintética, para então ligar o NFOH. O produto final proposto pelos dois métodos sintéticos consiste na primeira geração do dendrímero.

O objetivo deste trabalho foi utilizar a modelagem molecular (MM) na escolha do método (convergente ou divergente) mais adequado à síntese dos dendrímeros. Utilizou-se o programa Spartan for Linux v. 119. O processo de análise conformacional escolhido foi Monte Carlo, por emprego do método de mecânica molecular MMFF94.

Resultados e Discussão

No método convergente, o confômero de menor energia mínima do produto originado entre o ácido L-(-)-málico protegido e NFOH mostrou a formação de ligações de hidrogênio. Estas interações intramoleculares ficaram mais evidentes com a

desproteção da carboxila, o que poderia dificultar o processo sintético posterior com o foco central (inositol). Interações intramoleculares também foram observadas no confômero correspondente ao dendrímero de primeira geração (A, Fig. 1). Ligações de hidrogênio intermoleculares foram identificadas principalmente para o NFOH, com comprimentos próximos aos dados cristalográficos deste composto⁴. Tal proximidade poderia dificultar a síntese do dendrímero de segunda geração por comprometimento das hidroxilas do ácido L-(-)-málico necessárias para a introdução de nova ramificação.

No método divergente, observa-se no confômero de mínima energia número menor de ligações de hidrogênio entre o produto formado pelo inositol e as ramificações do ácido (L)-málico protegido (B, Fig. 1) ou não. Esta característica contribuiria para a melhor distribuição espacial das cadeias de ramificações, facilitando a construção das gerações posteriores destas nanopartículas.

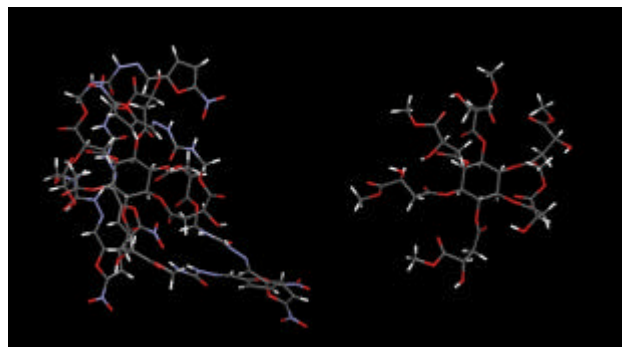


Figura 1. Confômeros de energia mínima do dendrímero de primeira geração por síntese convergente (A) e produto intermediário da síntese divergente (B), com destaque as ligações de hidrogênio. Átomos nas cores: C (cinza), N (azul), O (vermelho) e H (branco).

Conclusões

Segundo o estudo de MM, o método de síntese divergente mostrou-se mais promissor para obtenção dos dendrímeros propostos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPESP

¹ Who (World Health Organization)., 2002.

² Chung, M. C. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4779.

³ Pillai, O.; Panchagnula, R. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2001**, 5, 447.

⁴ Doriguetto, A. *et al. Acta Cryst. S-E* **2005**, 61, 2099.