

Síntese, Caracterização e Estudos de Ancoragem Molecular de Novas 2,4-diamino-5-cianopirimidinas como Potenciais Inibidores da Diidrofolato Redutase.

Leandro Araújo de Lima (PG), Tanos Celmar Costa França (PQ) e José Daniel Figueroa-Villar* (PQ).

Instituto Militar de Engenharia – IME, Departamento de Química (figueroa@ime.eb.br).

Palavras Chave: diidrofolato redutase, 2,4-diamino-5-cianopirimidinas, docking, antimalariais.

Introdução

A diidrofolato redutase (DHFR) é uma enzima presente na maior parte dos organismos, sendo um alvo bem conhecido para tratamento de infecções bacterianas, câncer e parasitoses. Devido as substanciais diferenças entre as DHFRs de diversos organismos os antifolatos tipo 2 apresentam uma grande facilidade para o surgimento de cepas de microorganismos resistentes a eles. Em função disso é de grande importância o desenvolvimento de novos antifolatos tipo 2 especialmente visando a obtenção de novas quimioterapias para malária e hanseníase.

Resultados e Discussão

Neste trabalho foram sintetizadas duas novas 2,4-diamino-5-cianopirimidinas como potenciais antifolatos. Estes compostos¹ foram preparados usando uma metodologia nova e mais simples, como mostrado na Figura 1.

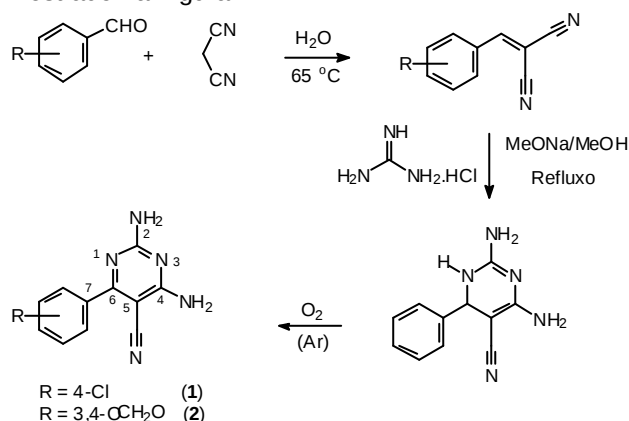


Figura 1: Esquema de síntese das 2,4-diamino-5-cianopirimidinas.

A estrutura destes produtos foi confirmada por métodos espectroscópicos, especialmente ¹³C RMN, onde a principal característica é a presença de sinais em 75,9 e 75,4 ppm para C5 e 117,1 e 118,1 ppm para o CN.

Para realizar os estudos de ancoragem molecular (docking) primeiro as estruturas das 2,4-diamino-5-cianopirimidinas, assim como a do ácido fólico e os

inibidores conhecidos metotrexato e trimetoprima, foram minimizados usando o programa Gaussian98

com o método AM1. A ancoragem molecular foi então realizada usando os modelos das enzimas DHFR de *Plasmodium falciparum* (pfDHFR) e humana (hsDHFR) com o programa AutoDock 3.2. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Energias médias de ancoragem molecular das 100 conformações mais estáveis para cada composto

Ligante	E _{ancoragem} (kcal/mol)	
	pfDHFR	hsDHFR
Folato	-13,44	-10,67
Metotrexato	-13,51	-10,13
Trimetoprima	-15,27	-8,13
1	-17,32	-8,37
2	-16,92	-8,28

Conclusões

Os resultados de ancoragem molecular indicam que ambos compostos (**1** e **2**) apresentam melhor afinidade pela DHFR de *P. falciparum* que o metotrexato, a trimetoprima e o ácido fólico, sendo também mais seletivos para esta enzima em comparação com enzima humana, representando portanto uma boa perspectiva como uma nova família de antifolatos com potencial como antimalariais. O método de síntese desenvolvido para estes compostos é bastante simples e eficiente, pois as duas últimas reações da Figura 1 ocorrem em uma única etapa. Os rendimentos globais dos produtos puros no momento são apenas aceitáveis (30 e 40%) em função das perdas de produto no processo de purificação, sendo que este processo ainda não foi otimizado.

Os estudos de ancoragem molecular estão sendo continuados com outros membros desta família de compostos e com outras DHFRs de interesse.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, IMBEBB.

¹ Jens-Uwe Peters, J; Hunziker, D.; Fischer, H.; Kansy, M.; Weber, S.;
Kritter, S.; Müller, A.; Wallier, A.; Ricklin, F; Boehringer, M.; Poli, S. M.; Csato, M.; Loeffler, B. M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004, 14, 3575.