

Síntese de derivados piperidino-hidrazônicos planejados como potenciais inibidores da enzima pteridina redutase (PTR1).

Roberta Marques Dias de Ávila^{1*} (PG), Cláudio Viegas Júnior¹ (PQ), Marcia Paranho Veloso¹ (PQ).

*farmaroberta@yahoo.com.br

¹Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas – MG

Palavras Chave: *Leishmania*, pteridina redutase, bioisosterismo.

Introdução

A leishmaniose tem sido indicada pela Organização Mundial de Saúde como a segunda protozoose mais importante, após a malária, em termos de mortalidade do paciente e de sua prevalência em 88 países^{1,2}. A única forma de combater a doença é pelo uso de um repertório de fármacos geralmente limitado e que, na maioria dos casos, apresentam baixos índices de eficácia e segurança. Os protozoários parasitas, do gênero *Leishmania*, são auxotróficos para folatos, essenciais para a síntese de DNA, já que, na sua forma reduzida, atuam como co-fatores na síntese de purinas e pirimidinas. A enzima pteridina redutase (PTR1) pode agir como uma via alternativa para a redução de ácido fólico quando o alvo principal, diidrofolato redutase (DHFR), está bloqueada por drogas antifolatos, justificando que os mesmos são eficazes contra vários protozoários parasitas, mas não contra a *Leishmania*. O papel da PTR1 torna esta enzima um alvo biológico de interesse para o planejamento e síntese de novos derivados piperidino-hidrazônicos, análogos da aminopterina (1) e designados como candidatos a potentes inibidores da PTR1, podendo atuar como possíveis fármacos antiparasitários (Figura 1).

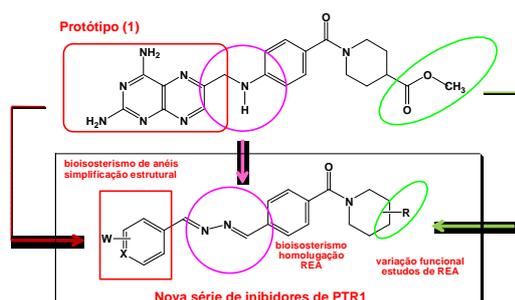


Figura 1: Planejamento dos derivados piperidino-hidrazônicos a partir de análogos da aminopteridina (1).

Resultados e Discussão

A síntese planejada a partir do 4-carboxialdeído (2), por uma reação *one-pot*, que promove a acilação do anel piperonílico, para se obter desta forma, a subunidade piperidino-fenona (3). O grupamento aldeído foi convertido a hidrazida

utilizando hidrazina hidratada em etanol. Posteriormente, uma condensação de aldeídos heterocíclicos funcionalizados, catalisada por ácido, forneceu os novos derivados piperidino-hidrazônicos (4) (Figura 2).

Os intermediários sintéticos foram caracterizados estruturalmente com o uso das técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 (RMN¹H e ¹³C) e espectrometria de massas (EM). As etapas finais deste projeto envolverão a obtenção de uma série de análogos que após avaliação farmacológica conduzirá a dados importantes da relação estrutura-atividade nesta série de compostos bioisómeros, podendo levar à identificação de entidades químicas inovadoras capazes de inibir a PTR1 e atuar como protótipos de agentes leishmanicidas.

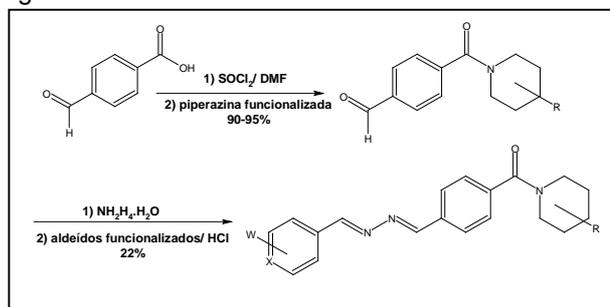


Figura 2: Rota sintética para série de compostos-alvos.

Conclusões

A rota sintética para a preparação dos derivados piperidino-hidrazônicos (4) será otimizada para se obter melhores rendimentos do intermediário hidrazida e de seu acoplamento com os aldeídos aromáticos funcionalizados.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPEMIG, FINEP e UNIFAL- MG.

¹ Cavazzuti, A. *et al. PNAS*, **2008**, 105, 1448-1453.

² McLUSKEY, K. *et al. Acta Cryst.* **2004**, 60, 1780.

³ Nare, B.; Harde, L. W.; Beverley, S. M. *The J. of Biol. Chem.* **1997**, 272, 13883.

⁴ Schüttelkopf, A. W. *et al. J. Mol. Biol.* **2005**, 352, 105.

⁵ <http://www.who.int/tdr/publications/pdf/pr17/leishmaniasis.pdf> (05/08)