

# Design e Síntese de Novos Derivados Sulfonamídicos com Potencial Atividade Leishmanicida

Núbia Boechat<sup>1</sup> (PQ), Angelo da Cunha Pinto<sup>2</sup> (PQ), Mônica Macedo Bastos<sup>1</sup> (PQ), Osvaldo A. Santos-Filho<sup>1</sup> (PQ), Lucia Maria Ururahy Mayer<sup>1</sup> (PQ) e Karine Cristina de Oliveira Nogueira<sup>\*1,2</sup> (PG)

1- Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Departamento de P&D em Síntese Orgânica – Laboratório Síntese 1.

2- Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Instituto de Química – IQ

\*knogueira@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Leishmaniose, sulfonamida, arginase

## Introdução

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*. Estima-se que 12 milhões de pessoas em 88 países, incluindo o Brasil, estejam infectadas com esta doença<sup>1</sup>.

O grupo sulfonamida está presente em muitos fármacos e a literatura descreve derivados sulfonamídicos ativos para *Leishmania amazonensis*<sup>2</sup>. Cama e col. descreveram a inibição de arginase por sulfonamidas<sup>3</sup>. A estrutura cristalográfica da enzima complexada a estas sulfonamidas mostrou que este grupo tetraédrico está ligado ao aglomerado binuclear de manganês no sítio ativo, onde o nitrogênio se encontra ionizado (NH<sup>-</sup>) e pode formar uma ponte simétrica com os dois íons de Mn<sup>+2</sup>. A arginase é uma enzima importante encontrada nas espécies de *Leishmania*. Acredita-se que ela seja a responsável pela produção de L-ornitina, um dos aminoácidos precursores das poliaminas que são biomoléculas essenciais para o crescimento e a diferenciação celular<sup>4</sup>.

O objetivo deste trabalho foi sintetizar 4 novos derivados sulfonamídicos, testá-los biologicamente *in vitro* e avaliar potenciais modos de interação ligante-receptor por simulações de docking molecular com enzima arginase de *Leishmania braziliensis* e *amazonensis*.

## Resultados e Discussão

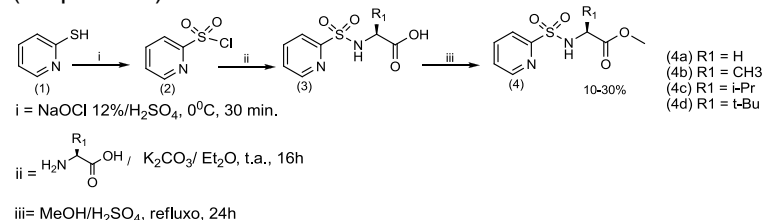
Estruturas tridimensionais de arginases de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* foram construídas pelo método da modelagem comparativa, utilizando-se o programa Modeller 9v7. Os moldes estruturais empregados na modelagem foram estruturas cristalográficas de arginase humana (código PDB 3E6V) e do rato norueguês (código PDB 1T4S). Simulações preliminares de ancoramento (*docking*) molecular dos derivados sulfonamídicos com os modelos construídos para a enzima de leishmania foram efetuadas, utilizando-se o programa Molegro Virtual Docker 3.0.0. A amostragem conformacional dos ligantes durante o processo de ancoramento foi feita pela utilização de algoritmo genético com população conformacional inicial igual a 50; 15 corridas de simulação e a geração de 5 poses para

cada ligante. Os resultados energéticos estruturais obtidos mostraram-se satisfatórios (Tabela 1), indicando que as moléculas sintetizadas apresentam potencial capacidade para inibir arginases de *Leishmania spp.*

**Tabela 1.** Docking Score dos derivados planejados com a arginase das *L. amazonensis* e *L. braziliensis*.

Derivado	<i>L. braziliensis</i> (kcal/mol)	<i>L. amazonensis</i> (kcal/mol)
5a	-70,58	-83,54
5b	-72,62	-87,01
5c	<b>-77,66</b>	-82,89
5d	-71,82	<b>-93,89</b>

A rota sintética para a obtenção dos derivados sulfonamídicos foi realizada em 3 etapas reacionais. (Esquema 1).



**Esquema 1:** obtenção das sulfonamidas

## Conclusões

As novas sulfonamidas com potencial atividade leishmanicida foram sintetizadas e os resultados das simulações de docking molecular foram satisfatórios. As sulfonamidas foram encaminhadas para avaliação *in vitro* na enzima arginase.

## Agradecimentos

A Capes, CNPq e FAPERJ

<sup>1</sup>DNDi em <http://www.dndi.org.br>.

<sup>2</sup>Souza, A.M.T. et. al., *Curr. Microbiol.*, **2009**, 59, 374-379.

<sup>3</sup> Cama, E; Shin, H. & Christianson, D.W (2003). *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 13052-13057.

<sup>4</sup> Genestra, M., Soares-Bezerra, R.J., Leon, L., *RBCF*, **2004**, 40, 139-149.