

Síntese, avaliação da atividade leishmanicida e modelagem molecular de potenciais inibidores da Tripanotiona Redutase

Saulo F. P. Braga¹(PG), Érika V. P. Alves¹(IC), Marcela S. Lopes¹ (PG), Renata C. C. S. Pietra ²(PG), Ana Paula S. M. Fernandes² (PQ), Thais H. A. da Silva¹ (PQ), Gilson A. Ramaldes¹ (PQ), Renata B. de Oliveira ¹(PQ)* [*renatabo@farmacia.ufmg.br](mailto:renatabo@farmacia.ufmg.br)

¹Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG. ²Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia da UFMG – Av. Antônio Carlos 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901 – Belo Horizonte – MG.

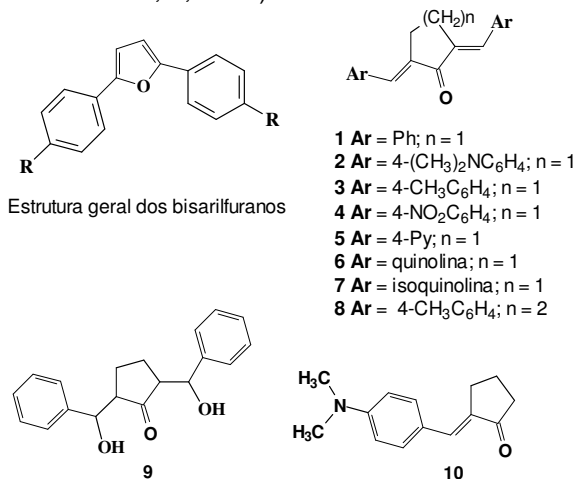
Palavras Chave: bisarilmetilidenos, condensação aldólica, leishmaniose, modelagem molecular, tripanotiona redutase

Introdução

Em vista da ineficácia e toxicidade da quimioterapia existente para o tratamento da doença de Chagas e das leishmanioses, a busca de novos fármacos é de extrema importância. A enzima tripanotiona redutase (TR) é considerada um alvo molecular validado para o planejamento de fármacos para o tratamento de doenças causadas por tripanossomatídeos. Objetivou-se nesse trabalho a síntese e avaliação da atividade leishmanicida de bisarilmetilidenos e estudos de ancoragem molecular (*docking*) a fim de se avaliar a afinidade destas substâncias pela TR.

Resultados e Discussão

Os bisarilmetilidenos **1-10** foram planejados com base na estrutura de análogos bisarilfuranos inibidores da TR¹, em razão de sua maior facilidade de síntese. A inclusão de grupos contendo nitrogênio básico teve como intuito mimetizar a porção espermidina presente na tripanotiona (substâncias **2, 5, 6 e 7**).



As substâncias **1-10** foram sintetizadas a partir da ciclopentanona ou ciclohexanona e o aldeído correspondente, utilizando NaOH em EtOH (60-90% de rendimento). As substâncias **9** e **10** foram isoladas como subprodutos. Para avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de **1-10** foram utilizadas formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis*. As substâncias foram testadas na concentração de 100 µM. Os cálculos de *docking*

foram realizados no AUTODOCK 4.0. Os resultados obtidos estão ilustrados na Tabela.

Tabela. Atividade leishmanicida das substâncias **1-10** e valor calculado de pKi encontrado no *docking*.

Substância	Inibição (%)	pKi
1	inativo	5,5
2	inativo	4,9
3	inativo	4,8
4	inativo	3,5
5	inativo	5,1
6	62,4	5,8
7	inativo	6,1
8	inativo	4,9
9	inativo	5,5
10	inativo	4,4

Dentre as substâncias testadas, somente o derivado quinolínico **6** apresentou atividade leishmanicida significativa. A baixa atividade dessas substâncias pode estar relacionada à sua baixa solubilidade no meio no qual o ensaio é realizado. Apesar da semelhança estrutural entre **6** e **7**, existe uma diferença significativa de solubilidade entre elas (**7** foi menos solúvel no meio do ensaio), o que pode explicar a diferença das atividades nos estudos *in vitro*. A maior afinidade das substâncias **6** e **7** (maior pKi calculado) pela TR é, provavelmente, favorecida pela presença de grupos volumosos que permitem um maior número de interações de Van der Waals nos bolsos hidrofóbicos do sítio ativo, além da presença de átomos de nitrogênio que possibilitam a formação de interações polares com a enzima, como verificado nos estudos de *docking*.

Conclusões

Apesar de apenas a substância **6** ter apresentado atividade leishmanicida significativa, estes estudos servem como ponto de partida para o desenvolvimento de uma série de inibidores uma vez que, pelos estudos de *docking*, foi verificado que é possível a interação entre estas substâncias e a TR. Os ensaios com a enzima TR estão em andamento para confirmação dos resultados.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq.

1. Oliveira RB et al. *Quim Nova*, 31, 261-267, 2008.