

Sulfonil-hidrazonas derivadas da *N*-(*p*-clorossulfonil)fenilmaleimida como potentes inibidores da PtpB de *Mycobacterium tuberculosis*.

Kely N. de Oliveira (PQ)^{a*}, Louise D. Chiaradia (PQ)^{a,b}, Priscila G. A. Martins (PG)^b, Marlon N. S. Cordeiro (IC)^a, Alessandra Mascarello (PG)^a, Rafael V. C. Guido (PQ)^c, Adriano D. Andricopulo (PQ)^c, Ricardo J. Nunes (PQ)^a, Javier Vernal (PQ)^b, Hernán Terenzi (PQ)^b. *k.navakoski-de-oliveira@tu-bs.de, kelynava@gmail.com

^aLEAT, Depto de Química, UFSC, Florianópolis-SC; ^bCEBIME, Depto de Bioquímica, UFSC, Florianópolis-SC; ^cCentro de Biotecnologia Molecular Estrutural, IFSC-USP, São Carlos-SP.

Palavras Chave: PtpB, tuberculose, sulfonil-hidrazonas

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que vem apresentando problemas devido a multiresistência observada nos pacientes em tratamento com os fármacos utilizados na clínica.¹ Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, como por exemplo, através da inibição de enzimas como as proteínas tirosinas fosfatases A e B (PtpB e PtpA). Essas proteínas são responsáveis pela virulência do Mtb.²

As sulfas, bem como as imidas cíclicas, são conhecidas por sua atividade antimicrobiana³ e também como inibidoras da PtpB,⁴ despertando, dessa forma, nosso interesse na síntese de sulfonamidas e sulfonil-hidrazonas e avaliação da sua capacidade em inibir a PtpB.

Resultados e Discussão

As sulfonamidas foram obtidas a partir da reação entre os aductos (2, 3) e amina desejada. Para obter as sulfonil-hidrazonas, os aductos foram condensado com hidrazina, e em seguida o produto resultante foi condensado com os benzaldeídos apropriados (Figura 1). A estrutura dos compostos foi confirmada por análises de RMN ¹H e ¹³C, CHN e IV. Os aductos (2, 3) foram obtidos da reação entre 1 e um dieno (furano ou 2-metilfurano).

A capacidade dos compostos em inibir a PtpB foi avaliada frente à enzima recombinante PtpB, em placas de ELISA de 96 poços. Em cada poço, adicionou-se 20mM de tampão imidazol pH 7, 40mM de substrato pNPP (*p*-nitrofenil-fosfato), 2μL de PtpB 0,4μg/μL (em tampão Tris/HCl 20mM pH=8, NaCl 50mM, EDTA 5mM, glicerol 20% e DTT 5mM), diferentes concentrações dos compostos (5-80μM) e água MilliQ q.s.p. 198 μL. As absorbâncias foram obtidas a cada 1 min, durante 10 min, em leitor de placas de ELISA (TECAN), a 410 nm. Quatro sulfonil-hidrazonas inibiram a atividade da PtpB, com valores de IC₅₀ entre 18 e 41 μM. Realizaram-se estudos cinéticos com estes 4 compostos, que foram identificados como inibidores competitivos da PtpB, com valores de K_i entre 2,5 e 15 μM.

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

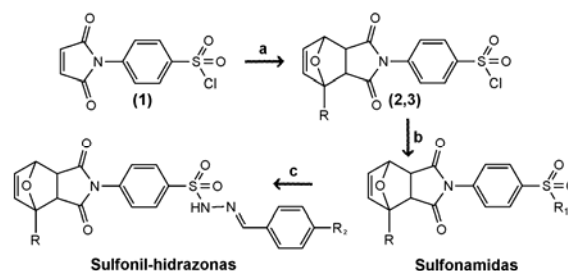


Figura 1. Síntese das sulfonamidas e sulfonil-hidrazonas: a) dieno, Et₂O; b) amina ou N₂H₄, MeOH; c) benzaldeídos, EtOH.

Os modelos de interação obtidos com a modelagem molecular dos compostos no sítio ativo da PtpB permitem observar a existência de ligações de hidrogênio que favorecem a estabilidade do complexo enzima-inibidor (Figura 2).

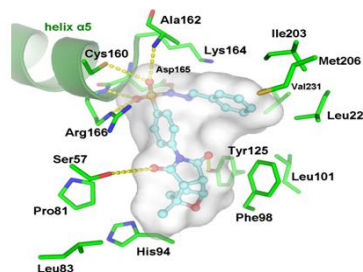


Figura 2. Modelagem molecular da sulfonil-hidrazona mais potente no sítio ativo da PtpB.

Conclusões

Quatro sulfonil-hidrazonas foram identificadas como inibidores competitivos da PtpB. As sulfonil-hidrazonas aparecem como uma nova classe de compostos potencialmente interessantes como novos candidatos a fármacos para o tratamento da TB.

Agradecimentos

CNPq e CAPES, pelo apoio financeiro.

¹http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/drug_resistant_tb_20100318/en/index.html (Acesso-01/02/2011)

²DeVinney, I.; et al. *Trends Microbiol* **2000**, 8, 29.

³Bhatt, D.J.; et al. *J. Indian Chem. Soc.* **1984**, 788.

⁴Grundner, C.; et al. *Structure* **2007**, 15, 499.