

Modelagem molecular de análogos da amodiaquina com atividade antimalária

Ana C. Corrêa de Sousa^{1*}(IC), Uiaran de O. Magalhães¹ (PG), Magaly G. de Albuquerque² (PQ), Lucio M. Cabral³ (PQ) e Carlos R. Rodrigues¹ (PQ)

1- ModMolQSAR, Faculdade de Farmácia- CCS/UFRJ

2- Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química- IQ/UFRJ

3- LabTif, Faculdade de Farmácia- CCS/UFRJ

*E-mail: anacarolinacsousa@hotmail.com

Palavras Chave: Modelagem molecular, amodiaquina, malária.

Introdução

Com a notificação de novos casos de resistência do *Plasmodium falciparum* aos fármacos antimaláricos preconizados pela OMS, foi realizado um estudo de modelagem molecular em uma série de 18 análogos da amodiaquina que foi testada contra cepa de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina e pirimetamina¹ (Tabela1). Visa-se através desse estudo obter parâmetros estruturais e estereoeletrônicos importantes relacionados com a atividade antimalárica com o objetivo de planejar novos derivados mais ativos.

Resultados e Discussão

Os análogos foram submetidos à análise conformacional por mecânica molecular (MMFF), seguido de cálculos semi-empíricos de mecânica quântica pelo método RM1, e por fim, cálculos de DFT usando o conjunto de base 6-31G* empregando o programa Spartan'08 (Wavefunction Inc. Irvine, CA, 2000).

Os estudos demonstraram que a inserção do anel piperazina em substituição ao grupo alquilamina da amodiaquina, provocou uma restrição conformacional, melhorando significativamente a atividade (derivados A12, A13, A15); a presença de um anel aromático ligado a piperazina pode potencializar a atividade. (Figura 1 e 2, Tabela 1).

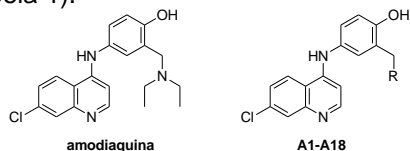


Figura 1: estrutura química da amodiaquina e análogos empregados no estudo.

A sobreposição da conformação mais estável da amodiaquina (AQ) com os compostos mais ativos da série (A12, A13 e A15) demonstrou uma mesma orientação (Figura 2A). Já a sobreposição com os derivados menos ativos (A7 e A9) mostrou-se desfavorável (Figura 2B).

Tabela 1. Tabela de atividade (nM) dos compostos.

Comp.	IC ₅₀ nM	Comp.	IC ₅₀ nM
(AQ)	8,1	A10	7,04
A1	1420	A11	225
A2	557	A12	1,80
A3	5,47	A13	1,40
A4	2,12	A14	10,4
A5	238	A15	0,420
A6	6,5	A16	--
A7	290	A17	1480
A8	10,1	A18	387
A9	12100		

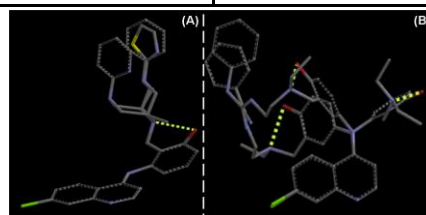


Figura 2: (A) Sobreposição da AQ com compostos mais ativos (A12, A13, A15); (B) e menos ativos (A7 e A9).

Conclusões

Estudos de SAR mostram que a restrição conformacional e substituinte aromático melhoram o perfil antimalárico. Foi observado também que os derivados mais ativos possuem uma perfeita sobreposição com a AQ, diferentemente dos derivados menos ativos. Estudos preliminares toxicológicos *in silico* revelaram que os compostos mais ativos apresentam características semelhantes a AQ. Estudos futuros de *docking* com grupo heme será realizado visando observar se a conformação dos derivados mais ativos são relevantes para a atividade.

Agradecimentos

CAPES e CNPq; à FAPERJ e FUJB.

¹ GUGLIELMO, S. Et al. Eur. J. of Med. Chem. 44 (2009), 5071–5079.