

Estudo Sobre *N*-(2,2-Difeniletil)Salicilamidas *O*-Substituídas como Inibidores da Enzima Diidroorotato Desidrogenase de *P. falciparum*

Danielli de O. Silva^{1,2,3} (IC), Valquíria A. P. Jabor⁴ (PQ), Maria Cristina Nonato⁴ (PQ) Luiz A. S. Romeiro^{*1,2,3} (PQ). luizromeiro@unb.br

¹Curso de Farmácia, UnB-DF; ²Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB-DF; ³Laboratório de Desenvolvimento de Inovações Terapêuticas – LDT/NMT/UNB; ⁴Laboratório de Cristalografia de Proteínas, FCFRP-USP

Palavras Chave: malária, PfDHODH, inibidores, salicilamidas

Abstract

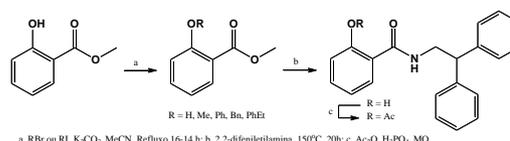
Study of *O*-Substituted *N*-(2,2-diphenylethyl) Salicylamides as PfDHODH inhibitors. Novel salicylamides were synthesized in 32-86% yields. Salicylic moiety was identified as the pharmacophoric group.

Introdução

A malária é uma doença endêmica em mais de noventa países e é fator de risco para mais de 2 bilhões de pessoas com óbitos anuais variando entre 1 a 2 milhões de indivíduos, sendo mulheres grávidas e crianças – particularmente nas regiões tropical e subtropical – as mais suscetíveis.¹ Estudos da via biossintética de nucleotídeos de pirimidinas identificaram a enzima diidroorotato desidrogenase de *Plasmodium falciparum* (PfDHODH) como alvo para o desenvolvimento de candidatos a fármacos antimaláricos.² Fritzson *et al* identificaram salicilamidas como inibidores PfDHODH com seletividade frente à enzima homóloga humana.³ Dados preliminares de ancoramento molecular com PfDHODH sugeriram o planejamento de novas salicilamidas *O*-substituídas visando interações cátion-pi com R265 e manutenção de LH com H185. Descrevemos neste trabalho a síntese de novas *N*-(2,2-difeniletil)salicilamidas *O*-substituídas visando compreender os atributos de reconhecimento molecular e seletividade pela enzima alvo.

Resultados e Discussão

Salicilato de metila (SM) foi submetido à reação de *O*-alquilação com brometos ou iodetos de metila, benzila e fenetila com K₂CO₃ em MeCN levando aos respectivos *O*-alcóxiésteres. As amidas foram obtidas pela reação de aminólise entre SM e salicilatos de metila *O*-substituídos (1 mmol) com 2,2-difeniletilamina (2 eq) na ausência de solventes. *N*-(2,2-difeniletil)salicilamida foi acetilada pela reação com anidrido acético, H₃PO₄ assistida por radiação microondas em aparelho doméstico, potência de 450 W, 4 minutos (4 x 1'). A avaliação frente à enzima PfDHODH foi realizada em ensaio colorimétrico (DCIP) contendo 50 nmol/L da enzima e concentração saturante de ambos substratos, diidroorotato redutase e quinona Q_o, com leitura a 600 nm. Os compostos foram testados a 50 μM.



a. RBr ou RI, K₂CO₃, MeCN, Refluxo 16-14 h; b. 2,2-difeniletilamina, 150°C, 20h; c. Ac₂O, H₃PO₄, MeCN.

Figura 1. Rota sinética dos derivados-alvos

Tabela 1. Caracterização dos derivados-alvo e percentual de inibição.

Derivado	R	MM (g/mol)	R _f	R (%)	% inibição PfDHODH
DOS23	H	317,381	0,3 ^a	86	61
DOS29	Me	331,407	0,6 ^b	32	0
DOS31	Ph	393,477	0,5 ^a	51	0
DOS25	Bn	407,504	0,4 ^a	58	0
DOS27	PhEt	421,530	0,3 ^a	30	2
DOS32	Ac	359,417	0,3 ^c	46	0

a. Hex:AcOEt 20%; b. Hex:DCM 50%; c. DCM

Os resultados demonstraram a característica farmacofórica do grupo fenol na subunidade salicilica, cujas modificações levaram à perda da atividade. A existência de ligação de hidrogênio intramolecular confere planaridade à subunidade capaz de ser reconhecida por interações polares com sítios complementares. A presença de anel aromático, conformacionalmente modulados por grupos metileno, ou grupo acetila não logrou resultados favoráveis a interações hidrofóbicas ou polares. DOS23 apresentou inibição de 61% e IC₅₀ de 21,0 μM compatível com os dados da literatura³

Conclusões

Os derivados-alvo foram obtidos em rendimentos de 32-86% e caracterizados por RMN. Novos estudos visando a compreensão das características das salicilamidas e do mecanismo de reconhecimento pela enzima PfDHODH compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelo auxílio financeiro e bolsa PIBIC à DOS, e à UnB e à UCB pelo uso de facilidades em seus laboratórios.

¹ Cruz, L. R.; Spangenberg, T.; Lacerda, M. V.; Wells, T. N. *Malaria Journal*. **2013**, 12, 168.

² Phillips, M. A.; Rathod, P. K. *Intect Disorder Drug Target*, **2010**, 10, 226.

³ Fritzson, I.; et al. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 895.