

# Planejamento Orientado por um Modelo de Predição de Atividade contra *T. cruzi* e Síntese de Derivados Triazólicos da Piperina

Larissa H. E. Castro<sup>1</sup> (PG), Marco Edilson F. Lima<sup>1</sup> (PQ), Carlos Mauricio R. Sant'Anna<sup>1\*</sup> (PQ)

\*santanna@ufrj.br

<sup>1</sup>Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química –Rod. BR 465, Km 7, Seropédica, RJ;

Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, doença de Chagas, docking, semi-empírico.

## Introdução

A doença de Chagas é uma doença tropical negligenciada causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*. Somente o benzonidazol e o nifurtimox são usados para o tratamento, porém eles não são tão eficientes na fase crônica da doença. No Brasil, o nifurtimox teve seu uso descontinuado devido aos efeitos colaterais. Sendo assim, a busca por novos medicamentos é de suma importância. A enzima 14 $\alpha$ -esterol desmetilase<sup>1</sup> (CYP51) de *T. cruzi*, essencial para sua sobrevivência, pode ser inibida por compostos heterocíclicos capazes de complexar com o átomo de ferro no grupo heme da CYP51, sendo um alvo interessante a ser avaliado na busca de novos tratamentos para a doença.

## Resultados e Discussão

A partir de uma proposta da literatura<sup>2</sup> e tendo como hipótese a inibição da CYP51, desenvolvemos um modelo teórico ( $r^2=0,84$ ), baseado nos parâmetros energia torcional ( $\Delta E_{\text{tor}}$ , programa GOLD 5.2) entalpia de interação ( $\Delta H_{\text{int}}^{\epsilon=4}$ , programa MOPAC 2016) e energia de solvatação ( $\Delta G_{\text{sol}}$ , programa Spartan'14), para a predição bem-sucedida de atividade teórica<sup>3</sup> ( $\log EC_{50}$ ) de uma série de compostos com atividade *in vitro* conhecida<sup>4</sup> contra *T. cruzi*. As estruturas dos complexos ligante-proteína foram obtidas por docagem molecular no programa GOLD 5.2. O modelo foi usado no planejamento de novos derivados triazólicos da piperina, candidatos a inibidores da CYP51.

Para identificar os compostos mais promissores dentre 20 derivados planejados (Fig.1), os mesmos métodos foram combinados para se obter os parâmetros necessários para se aplicar no modelo e prever suas atividade teóricas ( $\log EC_{50}$ ) (Tab.1).

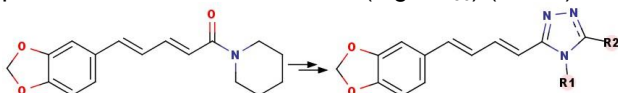


Figura 1. Derivados triazólicos da piperina.

Selecionamos e sintetizamos os compostos 9 e 10, cuja rota encontra-se elucidada na literatura<sup>4</sup>, a fim de sintetizar em seguida o composto 12 (inédito) pois este apresentou o menor valor de  $\log EC_{50}$  calculado. Selecionamos também os compostos (inéditos) 1, 2, 3 e 4 para serem sintetizados, pois

apresentaram atividade teórica promissora. Sendo assim, os compostos 1, 2, 3, 9, 10 e 11 foram sintetizados e caracterizados. Atualmente, novas metodologias estão sendo testadas para a síntese dos compostos 4 e 12.

**Tabela 1.** Dados de entalpia de interação, energia livre de solvatação, energia torsional e atividade teórica calculada para os compostos planejados.

Estr	R1/ R2*	$\Delta H_{\text{int}}^{\epsilon=4}$ (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{sol}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{tor}}$	$\log EC_{50}$ calc
1	1/A	34,95	-19,73	1,19	2,01
2	1/B	-6,64	-15,08	0,99	1,95
3	1/C	22,47	-18,81	2,02	1,98
4	1/D	7,72	-24,24	2,72	1,24
5	2/A	28,37	-21,09	1,49	1,77
6	2/B	9,89	-15,16	2,54	2,33
7	2/C	39,97	-22,01	2,74	1,97
8	2/D	11,54	-24,59	2,90	1,29
9 <sup>4</sup>	3/A	21,21	-18,50	0,84	1,91
10 <sup>4</sup>	3/B	23,69	-13,26	0,84	2,77
11	3/C	18,55	-17,82	1,85	2,03
12	3/D	-20,69	-20,26	2,13	1,08
13	4/A	35,74	-58,09	0,82	4,90
14	4/B	28,07	-67,31	0,93	7,68
15	4/C	21,06	-62,01	1,76	5,85
16	4/D	99,34	-67,38	2,51	9,02
17	5/A	24,43	-20,33	2,29	1,85
18	5/B	-10,42	-14,99	2,25	2,00
19	5/C	19,57	-20,69	3,29	1,80
20	5/D	10,42	-24,33	3,58	1,34

\* Figura 1: R1: 1= fenetil, 2= 1-naftil, 3= cicloexil, 4= etilpiperidina, 5= bifenil; R2: A: =S, B: -S-CH<sub>3</sub>, C: -S(=O)-CH<sub>3</sub> e D: -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

## Conclusões

Neste estudo, utilizamos um modelo teórico de predição de atividade de compostos contra o *T. cruzi* baseado na inibição da CYP51 do parasito para o planejamento racional de derivados triazólicos da piperina. Com isso, foi possível planejar e determinar a atividade teórica dos novos derivados, dos quais alguns dos mais promissores foram sintetizados, caracterizados e serão avaliados experimentalmente quanto à atividade.

## Agradecimentos

Capes, CNPq, PPGQ, UFRJ

- Alcazar-Fuoli, L. et al. *Steroids*, **2008**, 73, 339-347.
- Wang, S. et al. *J. of Med. Chem.*, **1994**, 37, 1326-1338
- Castro, L. H. E. *Dissertação*, **2016**, PPGQ-UFRJ
- Franklin, T. N. et al. *Molecules*. **2013**, 18, 6367-6368.