

Síntese e Avaliação Biológica de Novos Inibidores Nucleosídicos do HIV - Transcriptase Reversa.

Débora I. Leite^{1,2} *(PG), Yasmin V. Figueiredo¹ (IC), Evanoel C. de Lima² (PQ), Mônica M. Bastos¹ (PQ), Alice Maria R. Bernardino³ (PQ), Núbia Boechat¹ (PQ)

Email do apresentador: debora.inacio@live.com

¹ Fiocruz- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos, 21041250 RJ, RJ, Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, 27930-560, Macaé, RJ, Brasil.

³ Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, 24.020-150, Niterói, RJ, Brasil.

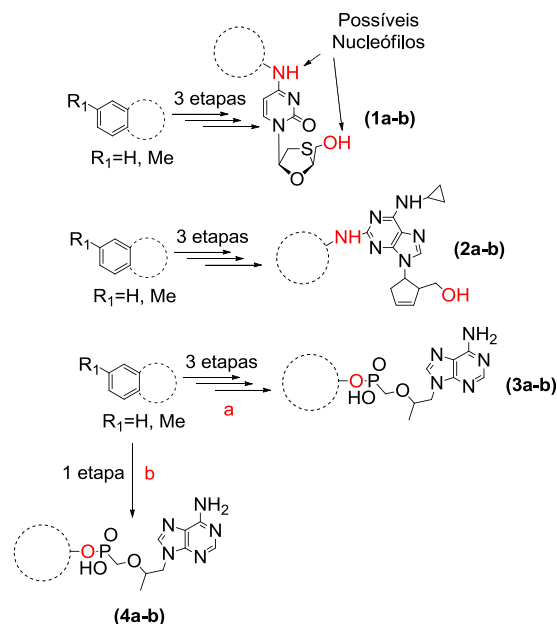
Palavras Chave: transcriptase reversa, heterociclos, inibidores nucleosídicos

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença que atinge todos os continentes. Somente no Brasil, os dados do último boletim epidemiológico, divulgado pelo Ministério da Saúde, apontam 686.478 casos notificados da doença entre os anos de 1980 e 2013.¹ O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH ou HIV em inglês), pertencente à família *Retroviridae*, produz a base patológica da AIDS. Ele infecta células com receptores CD4+, sendo seu principal alvo os linfócitos T CD4+. Nos últimos anos, apesar do aumento da adesão ao tratamento em pacientes soropositivos, verificou-se um elevado crescimento do número de casos de resistências aos antirretrovirais. Este fato mostra a crescente necessidade de desenvolver novos compostos ativos para esta infecção. Neste sentido, o uso de substâncias que já contêm uma unidade estrutural com atividade antirretroviral reconhecida tem mostrado ser uma boa estratégia no planejamento de novos derivados ativos. O uso de compostos heterocíclicos têm mostrado aplicações na Química Medicinal, pois estão presentes em uma grande variedade de substâncias bioativas, especialmente como antivirais. Desta forma, o objetivo do trabalho é a obtenção de novas moléculas (**1-4a-b**) que contêm em sua estrutura uma unidade composta por um inibidor de transcriptase reversa nucleosídico/nucleotídico (ITRN) e outra contendo um heterociclo.

Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para a preparação das moléculas planejadas está descrita no esquema 1. A primeira etapa da rota sintética para a obtenção dos produtos (**1-3a-b**) consiste na reação de *N*-acetilação do heterociclo com anidrido acético. Posteriormente, realizou-se a reação de *gem*-difluoracção utilizando o DAST (dietilamino trifluoreto de enxofre). A última etapa da rota sintética consistiu na reação do heterociclo com o ITRN. A obtenção dos derivados (**4a-b**) será realizada através da reação de adição à carbonila do heterociclo com o ITRN. Até o momento, foram sintetizados dois novos derivados (**1a-b**) com bons rendimentos reacionais.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção das moléculas desejadas (**1-4a-b**).

Os ensaios de citotoxicidade destes compostos foram realizados em macrófagos linhagem J77-4. A avaliação do perfil de atividade sobre a enzima transcriptase reversa está em andamento.

Conclusões

Foram obtidos dois novos produtos (**1a-b**) através de síntese direta, sem proteção da hidroxila primária do nucleófilo (ITRN), mostrando que a reação apresenta uma boa quimiosseletividade, à baixa temperatura. As moléculas sintetizadas (**1a-b**) não se mostraram tóxicas a uma concentração de 100µM. Os estudos de atividade sobre a enzima transcriptase reversa de HIV estão em andamento.

Agradecimentos

FAPERJ; CNPq; FARMANGUINHOS/FIOCRUZ; CAPES

¹Ministério da Saúde. *Boletim epidemiológico DST/AIDS*, 2013. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/5555_9/p_boletim_2013_internet_pdf_p_51315.pdf. Acesso em: janeiro de 2014.

²O' Cofaigh, E.; Lewthwaite, P. *Medicine*, **2013**, *41*, 8, 411-416.

³Silva, B. N. M. *et al. Química Nova*, **2010**, *33*, 10, 2279-2282.