

Síntese de Potenciais Anti-HCV. Inibidores de Serina Protease Derivados do Isomanideo.

Thalita G. Barros^{1,2*} (PG), André L. M. Azevedo¹ (IC), Bárbara A. Abrahim (PG)¹, Bruna C. Zorzanelli¹ (IC), Sérgio Pinheiro² (PQ), Octávio A. C. Antunes³ (PQ), Estela M. F. Muri¹ (PQ). thalita_barros@yahoo.com.br

¹Laboratório de Química Medicinal, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rua Mario Viana 523, Santa Rosa, Niterói, RJ 24241000. ²Instituto de Química, UFF. ³Laboratório de Catálise, Instituto de Química, UFRJ.

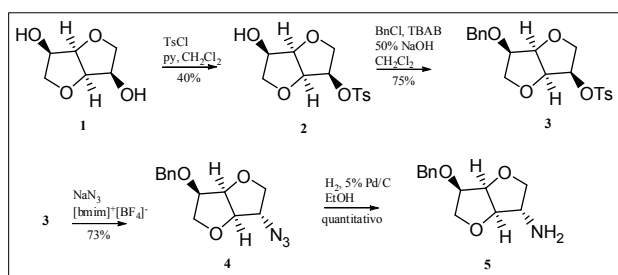
Palavras Chave: Serina protease, Peptidomiméticos, Isomanideo, Hepatite C.

Introdução

A família Flaviviridae compreende mais de 60 vírus, muitos dos quais são importantes patógenos humanos. O vírus da hepatite C (HCV), dentre outros, estão entre os flavivírus mais importantes. O HCV é a causa principal da hepatite crônica, sendo que sua atual terapia, baseada em alfa interferon e ribavirina, é somente parcialmente efetiva e é limitada pelos seus efeitos adversos. Dentre as proteínas não-estruturais codificadas pelo HCV encontra-se a serina protease (NS3), a qual constitui um importante alvo terapêutico.¹

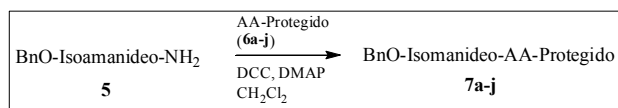
Resultados e Discussão

Os derivados peptidomiméticos (**7a-j**) foram planejados como potenciais inibidores da enzima serina protease do HCV. O isomanideo (**1**) foi monotosilado obtendo-se **2**, o qual foi benzilado formando **3**. Substituição nucleofílica em **3** resultou na formação de **4**. Redução desta formou a amina **5**.²



Esquema 1. Síntese da amina O-benzilada **5**.

A amina **5** reagiu com diversos aminoácidos protegidos (**6a-j**), resultando nos derivados peptidomiméticos (**7a-j**).



Esquema 2. Síntese dos peptidomiméticos (**7a-j**).

Tabela 1. Derivados aminoácidos protegidos e peptidomiméticos.

AA-Protegidos	Compostos Finais	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
6a = AA-1	7a	—	31
6b = AA-2	7b	102-103	40
6c = AA-3	7c	116-117	46
6d = AA-4	7d	91-93	63
6e = AA-5	7e	161-162	67
6f = AA-6	7f	141-143	95
6g = AA-7	7g	89-90	63
6h = AA-8	7h	62-63	64
6i = AA-9	7i	91-93	63
6j = AA-10	7j	81-83	80

Conclusões

Os compostos finais foram obtidos em bons rendimentos e foram completamente caracterizados espectroscopicamente. Os mesmos estão sendo testados quanto a capacidade de inibição da protease de HCV.

Agradecimentos

FAPERJ – CNPq - CAPES.

¹ Craxi, A.; Laffi, G.; Zignego, A. L. *Mol. Aspects Med.* **2008**, *29*, 85-95.

² Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4141-45.