

Inibidores de Serina Protease Derivados do Isomanideo Obtidos por Reações Multicomponentes de Ugi.

Thalita G. Barros^{1,2*} (PG), Bárbara A. Abrahim-Vieira¹ (PG), Mariana S. Pinto¹ (IC), Aline C. Portela¹ (IC), Sérgio Pinheiro² (PQ), Estela M. F. Muri¹ (PQ). *thalita_barros@yahoo.com.br*

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

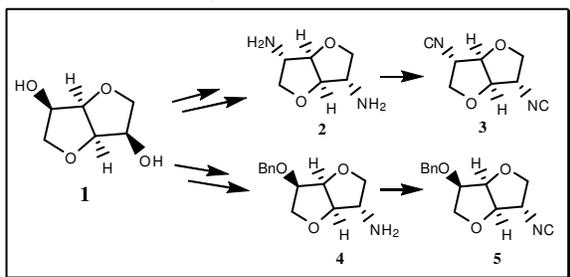
Palavras Chave: Serina protease, Isomanideo, Hepatite C, Reações Multicomponentes.

Introdução

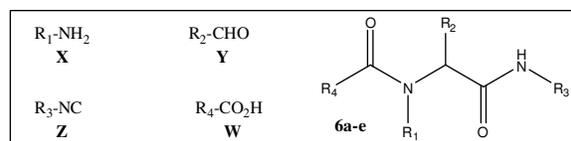
A família Flaviviridae compreende mais de 60 vírus, muitos dos quais são importantes patógenos humanos. O vírus da hepatite C (HCV), dentre outros, estão entre os flavivírus mais importantes. O HCV é a causa principal da hepatite crônica, sendo que sua atual terapia, baseada em alfa interferon e ribavirina, 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 terapêutico¹. Reações de multicomponentes compreendem um importante grupo de reações orgânicas sinteticamente úteis. Proporciona a diminuição de custos, duração das reações e, também, representa um eficiente processo *one-pot* de construir moléculas complexas². A reação de Ugi, uma das reações multicomponentes, foi relatada pela primeira vez por Ivar Ugi em 1959³.

Resultados e Discussão

A reação de Ugi é realizada com quatro componentes: uma amina, uma cetona ou aldeído, um ácido carboxílico e um isocianeto (isonitrila)⁴. Os derivados (**6a-e**) foram planejados como potenciais inibidores da enzima serina protease do HCV. A partir do isomanideo (**1**) foram obtidas duas aminas e duas isonitrilas que serão utilizadas na reação de Ugi⁵. Além dessas, também foram utilizadas aminas e isonitrilas comerciais, bem como ácidos carboxílicos, aldeídos e cetonas.



Esquema 1. Síntese das aminas e isonitrilas derivadas do isomanideo



Esquema 2. Reação de Ugi

Tabela 1. Compostos finais obtidos da reação de Ugi

Composto	X	Y	Z	W	Rendimento
6a	Diamina (2)	Acetona	Ciclohexil-isocianeto	Ácido Benzoico	54%
6b	Monoamina (4)	Acetona	Ciclohexil-isocianeto	Ácido Benzoico	56%
6c	Monoamina (4)	Ciclohexalaldeído	<i>t</i> -butil-isocianeto	Ácido Benzoico	45%
6d	Monoamina (4)	2-tiofeno carboxaldeído	<i>n</i> -butil-isocianeto	L-Valina-Boc	57%
6e	Benzilamina	Acetona	Diisonitrila (3)	Ácido Benzoico	56%

Conclusões

Os compostos finais foram obtidos em bons rendimentos e foram completamente caracterizados espectroscopicamente. Os mesmos serão testados quanto à 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 Tietze, L. F. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115-36.

³ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 386.

⁴ Richardson, S. L. The Ugi multicomponent reaction: Stereocontrol, modifications and applications **2007**, 1-8. Disponível online

⁵ Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4141-45.