

DESIGN E SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE RIBAVIRINA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-HIV

Maria L. G. Ferreira¹ (PQ), Ane L. S. Camilo¹ (IC), Gerson P. Silva¹ (PG), Marília S. Costa¹ (PQ), Monica M. Bastos¹ (PQ), Osvaldo A. Santos-Filho¹ (PQ), Núbia Boechat^{1*} (PQ)

¹ Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos-FIOCRUZ- Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos – Rio de Janeiro, CEP 21041-250, Brasil.

e-mail: lferreir@far.fiocruz.br

Palavras Chave: Ribavirina, AIDS, Nucleosídeos.

Introdução

Duas décadas após terem sido diagnosticados os primeiros casos de AIDS, há aproximadamente 33,3 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS e 2,6 milhões de novos casos da infecção foram diagnosticados em 2010¹. Para o tratamento desta infecção vários medicamentos foram aprovados e encontram-se disponíveis no mercado. Eles são classificados de acordo com o alvo de inibição: inibidores da transcriptase reversa – nucleosídicos, nucleotídeos (INTRs) e não-nucleosídicos (INNTRs); inibidores de protease (IP); inibidor de co-receptor de CCR5; inibidor de integrase (II) e inibidor de fusão (IF).

Os análogos de nucleosídeos foram os primeiros compostos a serem utilizados na terapia e, até hoje, são a base da terapia antirretroviral potente. Além disso, são importantes compostos utilizados no tratamento de vários tipos de cânceres e outras infecções virais. A ribavirina é um exemplo importante desta classe que possui um amplo espectro de ação antiviral sendo utilizado na terapia da hepatite C².

A toxicidade associada a certos análogos e o aparecimento de cepas resistentes, justifica a procura de novos compostos estruturalmente diferentes que possam ser ativos frente às variáveis virais resistentes e que apresentem menor toxicidade.

Desta forma, usando técnicas de modelagem molecular foram propostos novos análogos a ribavirina, visando a busca de substâncias com potencial atividade anti-HIV. O núcleo 1,2,3-triazólico foi escolhido por já ter sido utilizado, com sucesso, pelo nosso grupo, na busca de novos protótipos com atividade tuberculostática e leishmanicida³.

Resultados e Discussão

Inicialmente as moléculas foram construídas e otimizadas por cálculo empírico. Posteriormente, foram feitas simulações de ancoramento (docking) molecular das substâncias planejadas com a enzima transcriptase reversa de HIV-1. Todos os derivados propostos apresentaram interações mais

estáveis que o fármaco utilizado como inibidor da enzima (ribavirina, AZT e zalcitabina).

A rota sintética para a preparação destes compostos foi realizada em 5 etapas obtendo-se um rendimento global satisfatório. A reação de acoplamento do carboidrato⁴ com as bases nitrogenadas apresentaram resultados promissores, que serão posteriormente otimizados. Todos os produtos foram caracterizados por métodos espectroscópicos e mostraram resultados compatíveis com a estrutura das substâncias (Figura 1).

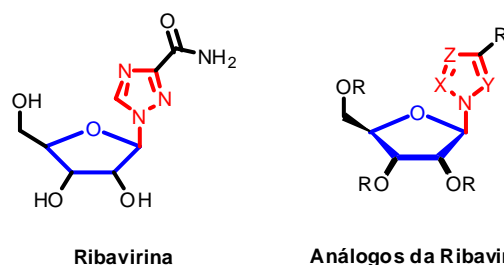


Figura 1. Estrutura da Ribavirina e dos análogos planejados.

Conclusões

Os compostos sintetizados mostraram melhores valores de docking score quando comparados aos fármacos já utilizados na terapia anti-HIV. Estes resultados são promissores, podendo eventualmente gerar um pedido de patente, impedindo assim a exposição das estruturas planejadas. Foram sintetizadas três novas substâncias análogas a ribavirina. Todas as substâncias foram obtidas com bons rendimentos e estão sendo avaliadas farmacologicamente quanto a atividade inibitória frente a transcriptase reversa de HIV-1.

Agradecimentos

FAPERJ; CNPq; Farmanguinhos/Fiocruz

¹ UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic, 2010.

² Dudycz, L. et al. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 10, 1354-1356; Tan, S. L. et al. *Nature Rev. Drug Disc.* **2002**, *1*, 867-881.

³ Boechat, N. et al. *Med. Chem. Res.* **2007**, *15*, 9, 492-510.

⁴ Ferreira, V.F. et al. *Nucleosides & Nucleotides*, **1996**, *15*, 4, 889-898.