

Síntese de uma “droga-dupla” derivada do ácido L-chicórico com o AZT, candidata a agente anti-HIV

Celso O. R. Júnior* (PG), Carlos A. M. Rezende (IC), Mara R. C. Couri (PQ), Mauro V. Almeida (PQ)

Depto de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- MG, Brasil

*Celso_quimica@yahoo.com.br

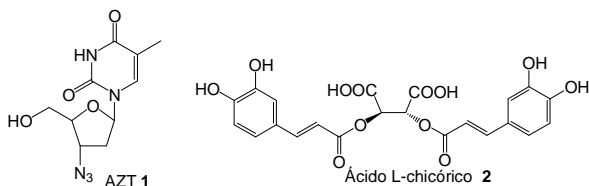
Palavras Chave: HIV, Ácido L-chicórico e AZT.

Introdução

O vírus HIV, causador da AIDS, é constituído por diversas enzimas, dentre elas, a transcriptase reversa, a protease e a HIV-integrase, que desempenham papéis fundamentais no ciclo de replicação do mesmo.¹ O tratamento adotado no combate a AIDS é baseado na inibição dessas enzimas responsáveis pela replicação viral.

O AZT **1** é utilizado até os dias de hoje no combate a AIDS, atuando na inibição da enzima transcriptase reversa.² Já o ácido L-chicórico **2** é um dos compostos mais promissores na inibição da enzima HIV-integrase.³

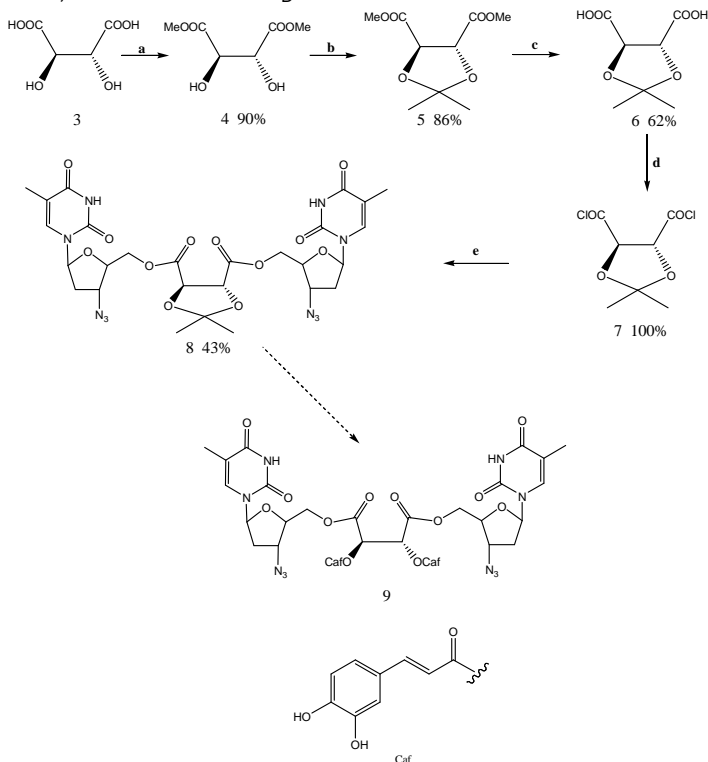
É objetivo desse trabalho preparar uma “pró-droga” a partir do ácido L-chicórico. Para aumentar sua concentração intracelular e potencializar sua atividade antiviral, deve-se inserir na estrutura grupos com afinidade pela membrana celular. Sabendo-se que os nucleosídeos possuem tal habilidade, propõe-se a preparação de uma “droga-dupla”, combinando-se o ácido L-chicórico com o AZT, um nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa.



Resultados e Discussão

A partir do ácido tartárico **3** foi realizada uma esterificação das carboxilas pela reação com metanol em meio ácido e posterior formação do cetal **5** pelo tratamento com 2,2-dimetoxipropano e ácido *p*-toluenosulfônico (Esquema 1). O cetal **5** foi transformado no cloreto de acila **7** a partir da reação com hidróxido de sódio em etanol e água, gerando o ácido carboxílico **6** que, em seguida, foi tratado com cloreto de oxalila e DMF em tolueno. Posteriormente, o cloreto de acila **6** foi condensado a dois equivalentes de AZT em piridina e tolueno conduzindo ao composto **7**. Até o presente momento esses compostos foram devidamente sintetizados e caracterizados. Para obtenção da “droga-dupla” **9** pretende-se clivar o cetal **8** em meio ácido, seguido da esterificação com o cloreto de diacetilcafeóila e, finalmente, clivagem dos grupos acetila em meio ácido. Todos os compostos

sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, infravermelho e α_D.



a: Metanol, H₂SO₄, refluxo; b: 2,2-dimetoxipropano, APTS, refluxo; c: H₂O, etanol, NaOH 50% (m/v), refluxo; d: (COCl)₂, tolueno, DMF, 0°C-t.a.; e: AZT, pi, tolueno, 0°C-t.a.

Esquema 1. Síntese da “droga-dupla” **9**.

Conclusões

Até o presente momento foram sintetizados 5 compostos. Após o término da sequência reacional, os compostos serão avaliados quanto as suas propriedades anti-HIV, principalmente inibição das enzimas HIV integrase e transcriptase reversa. Pretende-se ainda realizar ensaios “in-vitro” para avaliar a facilidade/tempo de hidrólise em meio intracelular do composto **9**.

Agradecimentos

UFJF, CNPq, FAPEMIG e CAPES

¹ SOUZA, M. V. N. *Acta Farm. Bonaer.*, **2005**, *24*, 291.

² SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. *Quím. Nova*, **2003**, *26*, 366.

³ POMMIER, Y. *et al. Antiviral Research*. **2000**, *47*, 139.