

## Síntese e avaliação farmacológica de pseudopeptídeos derivados do ácido tartárico como inibidores potenciais de proteases.

Ricardo S. Yaunner (PG), José B. C. Netto (PG), Octávio A.C Antunes<sup>†</sup> (PQ), Joaquim F. M. da Silva (PQ)\*. Email: [joaquim@iq.ufrj.br](mailto:joaquim@iq.ufrj.br); [rsyfarmacia@hotmail.com](mailto:rsyfarmacia@hotmail.com).

Laboratório de Química Medicinal do Pólo de Xistoquímica (PXQMed), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Palavras Chave: Acido Tartárico, Simetria C2, inibidores de proteases, pseudopeptídeos.

### Introdução

A hepatite C consiste na inflamação do fígado decorrente da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC ou HCV), e atinge 3% da população mundial, segundo a OMS.

Atualmente, o tratamento da hepatite C é feito com  $\alpha$ -interferon e ribavirina; entretanto, esse tratamento, além do alto custo, sofre outras desvantagens como: eficácia variada em relação aos genótipos do HCV; efeitos colaterais severos; utilização por via intravenosa.

Devido às desvantagens do tratamento atual, novas estratégias para a terapia anti-HCV encontram-se em desenvolvimento<sup>1</sup>. Uma das estratégias mais promissoras consiste na inibição da protease do HCV, que é vital para a geração dos componentes necessários para a replicação viral.

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e avaliação da atividade farmacológica de pseudopeptídeos derivados dos ácidos L-,D- ou meso-tartárico e dos ácidos L- e D- aspartico frente à inibição da protease do HCV, além das proteases presentes nos vírus da Dengue e da Imunodeficiência humana (HIV). A estrutura geral destes protótipos se encontra a seguir:

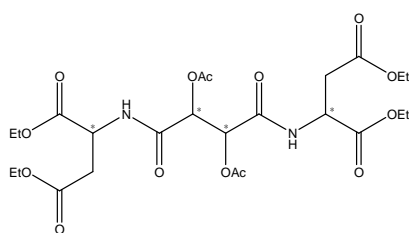


Figura 1. Estrutura geral dos protótipos a inibidores de protease

### Resultados e Discussão

O processo de desenvolvimento dos inibidores específicos da serino-proteases do HCV, propomos, com base em modelos presentes na literatura<sup>2</sup>, a inativação da tríade catalítica através da formação de uma acil-enzima estável. Logo essas substâncias devem possuir um grupamento capaz de transferir um resíduo acila, presente no cerne diacetiloxi etileno.

Todos compostos sintetizados foram caracterizados. Após essa etapa foram encaminhados para o teste de inibição enzimática, cujo resultado encontra-se no gráfico abaixo.

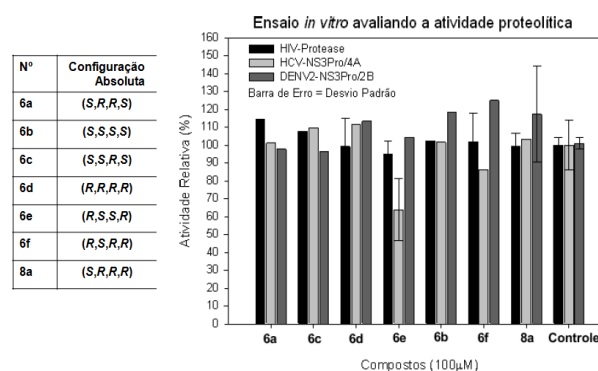


Gráfico 1. Avaliação da atividade proteolítica das proteases de HCV, Dengue e HIV.

Os resultados de inibição da protease do HCV mostram que o único padrão de centros quirais que esta enzima reconhece está no composto (6e), com a diminuição da atividade relativa da enzima.

Já para as proteases do HIV e da Dengue os compostos testados não foram capazes de modificar a atividade enzimática significativamente.

### Conclusões

Foram sintetizados sete estereoisômeros do pseudopeptídeo em estudo, com rendimentos entre 13-64%.

Os resultados da inibição da atividade proteolítica para a protease de HCV sugerem uma alta estereoespecificidade na interação entre o pseudopeptídeo e a enzima, e que os pseudopeptídeos testados para as proteases do HIV e da Dengue não são capazes de alterar as respectivas atividades enzimáticas de modo significativo.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ.

<sup>1</sup> Thompaon, A.; Patel, K.; McHutchinson, J. C. *J. Hepatol.* **2009**, *50*, 184.

<sup>2</sup> Hedstrom, L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4429,4506.