

Estudo da relação estrutura-atividade de novos derivados de oxoquinolinas anti-HIV

Paula A. Abreu^{1,2} (PG¹), Fernanda da C. Santos³ (PQ), Izabel C. P. P. Paixão¹ (PQ), Claudio C. Cirne-Santos⁴ (PQ), Viveca Giongo¹ (PQ), Anna C. Cunha³ (PQ), Carlos R. Rodrigues⁵ (PQ) Vitor F. Ferreira³ (PQ), Maria C. B. V. de Souza³ (PQ), Helena C. Castro¹ (PQ). abreu_pa@yahoo.com.br

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, Niterói; ²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Macaé; ³Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, ⁴Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro; ⁵Universidade Federal do Rio de Janeiro; Faculdade de Farmácia, 24020-150 Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: Relação estrutura-atividade, HIV, derivados de oxoquinolinas.

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua sendo um problema de saúde pública global. Apesar da terapia antiretroviral altamente ativa reduzir as taxas de mortalidade e prolongar a expectativa de vida dos pacientes, ela não é capaz de erradicar o vírus dos tecidos infectados¹. Além disso, a emergência de resistência aos antivirais devido a alta taxa de mutação viral, além dos efeitos adversos da terapia restringem a eficácia dos fármacos usados atualmente (*i.e.* AZT) demandando novas opções.

Derivados de quinolona são uma classe de potenciais fármacos que podem contribuir para o controle do vírus. Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar um estudo da relação estrutura-atividade de novas oxoquinolinas anti-HIV².

Resultados e Discussão

Ferramentas de modelagem molecular foram usadas para determinar as propriedades estereoeletrônicas relacionadas a atividade anti-HIV de derivados de oxoquinolina (**2a-k**). Os compostos mais ativos (**2f**, **2g**, **2j** e **2k**) apresentaram baixos valores de energia de LUMO. A maioria dos compostos também apresentou maiores números de grupos de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) e doadores (DLH), assim como ligações rotáveis e menores valores de momento dipolo. A análise das estruturas tridimensionais e dos mapas de potencial eletrostático destas moléculas revelou perfil semelhante para **2b-2g**, **2j** e **2k** com regiões de carga negativa em R₃. Como todos os compostos ativos têm substituintes nesta posição, esta parece ser uma característica importante (Fig 1). Grupos ALH e DLH são vistos nas moléculas mais ativas, enquanto nas menos ativas estão presentes grupamentos hidrofóbicos. A comparação entre **2d**, **2f** e **2j** assim como **2e**, **2g** e **2k** mostraram que DLH em R² (nitrogênio da amida ou hidrazida) podem ser importantes para interagir com o alvo.

A análise dos riscos tóxicos usando o programa Osiris mostrou os compostos **2a**, **2d**, **2i** e **2j** com menor risco comparado com AZT que apresentou

risco mutagênico e na reprodução. De acordo com a análise da regra dos 5 de Lipinski todos os compostos apresentariam uma boa biodisponibilidade oral enquanto a análise de *druglikeness*, relacionada a similaridade com fármacos, e de *drug-score* mostrou resultados melhores do que os fármacos efavirenz e AZT.

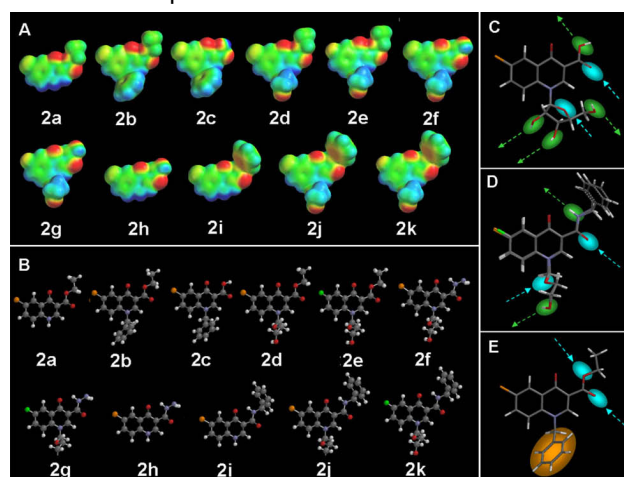


Figura 1. Estrutura das oxoquinolinas. A) Mapa de potencial eletrostático. B) conformação mais estável de **2a-k** C) Estrutura do composto usado para planejamento das oxoquinolinas. D) Oxoquinolinas mais ativos (**2f**, **2g**, **2j** e **2k**). E) Composto menos ativo. Grupos hidrofóbicos em laranja, DLH em verde e ALH em azul.

Conclusões

A série de oxoquinolinas sintetizadas apresentou um perfil promissor como antiviral contra HIV. Entre os compostos ativos, **2j** foi o que apresentou os melhores valores de *druglikeness* e *drug-score*. Além de menor risco tóxico o que aponta para o seu potencial para futuras investigações *in vivo* para o desenvolvimento de novos antivirais mais potentes.

Agradecimentos

CNPq, Capes, Faperj e UFF

¹Snyder, S.; D'Argenio, D. Z.; Weislow, O.; Bilello, J. A.; Drusano, G. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 1051

²Silva, F.C.; Souza, M.C.B.V.; Frugulhetti, I.C.P.P.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 373.