Novos Peptídeomiméticos Potenciais Inibidores de Serina Proteases

Bárbara A. Abrahim-Vieira[1] (PG), Vanessa P. Xavier*[1] (IC), Pedro H. R. de A. Azevedo[1] (IC), Thalita G. Barros[1] (PG), Aline C. Portela[1] (IC), Acácio S. de Souza[2] (IC), Juliana S. Goulart[2] (IC) Estela M. F. Muri[1*] (PQ), Sérgio Pinheiro[2] (PQ). vanessa.x.pompeu@gmail.com

1 Faculdade de Farmácia, UFF, Niterói, RJ. 2 Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UFF.

Palavras Chave: *peptídeomimético, aminoácidos, dengue, hepatite C.*

Introdução

A hepatite C e a dengue são doenças causadas por flavivírus da família flaviviridae.[1] A terapia atual para a hepatite C apresenta eficácia limitada e baixa tolerância, ao passo que não existe um tratamento antiviral específico ou uma vacina contra o vírus da dengue.[2] Os vírus causadores destas doenças, HCV e DENV, codificam uma serina protease em comum, chamada NS3pro, a qual é responsável pela clivagem da poli-proteína viral que desempenha uma atividade essencial para o sucesso da replicação viral. Assim, NS3pro tem sido alvo de diversos estudos para o desenvolvimento de compostos ativos contra a hepatite C e a dengue.

Alguns compostos peptideomiméticos inibidores da NS3 pro têm apresentado resultados positivos contra a hepatite C e a dengue[3]. Nos últimos anos nosso grupo de pesquisas tem descrito novos peptideomiméticos derivados do isomanídeo como inibidores do vírus HCV.[4]

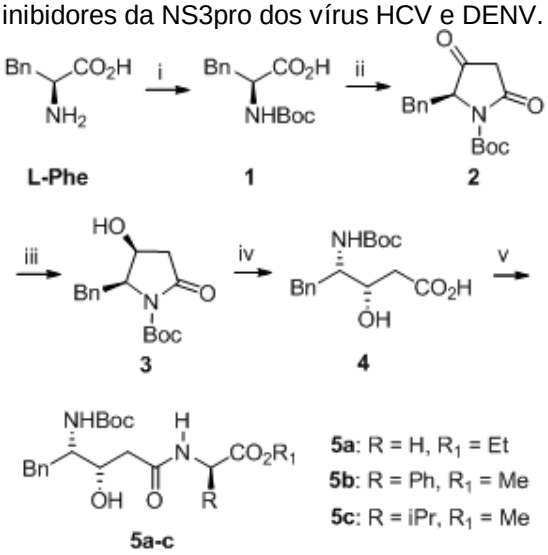
Neste trabalho são descritas as sínteses estereosseletivas de novos peptideomiméticos potencialmente inibidores da NS3pro a partir de L-alfa aminoácidos naturais.

Resultados e Discussão

A preparação do ácido tetrâmico **2** a partir da L-Fenilalanina (L-Phe) foi realizada como já descrito na literatura (Esquema 1). A reação da L-Phe com Boc_2O produziu a N-Boc fenilalanina (**1**), que após tratamento com o ácido de Meldrum na presença de DCC e DMAP, produziu o ácido tetrâmico **2**. A redução altamente diastereosseletiva de **2** com $NaBH_4$ em ácido acético/diclorometano forneceu a *cis*-hidroxilactama **3** como um único estereoisômero, conforme já relatado na literatura.[6] A subseqüente abertura do anel da lactama **3** em NaOH aquoso/ acetona, produziu quantitativamente a N-Boc-estatina **4**, como já relatado na literatura.[5]

A última etapa na síntese foi a formação da ligação peptídica pelo emprego de agentes desidratantes. Assim, as reações de acoplamento do ácido **4** com o cloridrato de éster etílico da glicina e com os cloridratos dos ésteres metílicos da fenilalanina e valina foram realizadas na presença de EDC/HOBt/NMM fornecendo os respectivos peptideomiméticos **5a**-**c** em bons rendimentos.

Os compostos **5a-c** estão sendo avaliados como inibidores da NS3pro dos vírus HCV e DENV.



i) Boc_2O, NaOH aq., 25°C, 17h, 92%. ii) Ácido de Meldrum, DCC, DMAP, 25°C, 4h então MeOH, refluxo, 30 min., 64%. iii) $NaBH_4$, HOAc, CH_2Cl_2, -5°C, 9 h, 92%. iv) NaOH aq. acetona, 25°C, 3 h, 85%. v) cloridrato do éster etílico da Gly ou dos ésteres metílicos da Phe ou da Val, EDC.HCl, HOBt, NMM, 0°C, 17 h, 85% (para **5a**), 72% (para **5b**) e 60% (para **5c**).

Esquema 1. Síntese dos peptideomiméticos **5a-c**.

Conclusões

A rota descrita para os compostos **5a-c** pode possibilitar a conversão de L-alfa aminoácidos a muitos peptideomiméticos inibidores da NS3pro dos vírus HCV e DENV.

Agradecimentos

A CAPES, CNPq e FAPERJ pelas bolsas e pelo suporte financeiro.

---

1 - Cohen, *J. Science* **1999**, *285*, 26.
2 - Chatel-Chaix, L.; Baril, M.; Lamarre, D. *Viruses* **2010**, *2*, 1752.
3 - Gao, Y.; Cui, T.; Lam, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1331.
4- Barros, T.G.; Pinheiro, S.; Williamson, J.S.; Tanuri, A.; Gomes Jr., M.; Pereira, H.S.; Brindeiro, R.M.; Alonso Neto, J.B.; Antunes, O.A.C.; Muri, E.M.F. *Amino Acids* **2010**, *38*, 701.
5 - Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1177. 6- Courcambeck, J.; Bihel, F.; De Michelis, C.; Quéléver, G.; Kraus, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1421.