

Síntese de Novos Peptídeomiméticos Derivados do Isomanídeo e Ácido Tártarico

Bárbara A. Abraham-Vieira¹ (PG), Vanessa P. Xavier¹ (IC), Pedro H. R. de A. Azevedo*¹ (IC), Thalita G. Barros¹ (PG), Aline C. Portela¹ (IC), Estela M. F. Muri¹ (PQ), Sérgio Pinheiro² (PQ). pedrohraa.id.uff.br

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

Palavras Chave: isomanídeo, serina protease, ácido tartárico.

Introdução

Milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas por flavivírus, tais como o vírus da Hepatite C (HCV), o vírus do Nilo Ocidental (WNV) e o vírus da Dengue.

A infecção pelo HCV é uma das principais causas de doença hepática crônica, como cirrose, carcinoma, ou insuficiência hepática. O vírus da Dengue apareceu em regiões tropicais e subtropicais do mundo¹. Atualmente, as terapias baseadas em interferon alfa e ribavirina análogos de nucleosídeos, apresentam efeitos adversos e são apenas parcialmente eficazes no caso do HCV. Além disso, não há vacina ou terapia anti-retroviral disponível para os quatro tipos conhecidos de vírus da Dengue sorologicamente relacionado (Dengue 1-4).

A enzima serina protease (NS3pro) apresenta uma tríade catalítica característica (His, Asp, e Ser) conservada em todos os flavivírus sendo sua atividade essencial para a replicação viral, representando assim um alvo terapêutico para o tratamento da Hepatite C e Dengue².

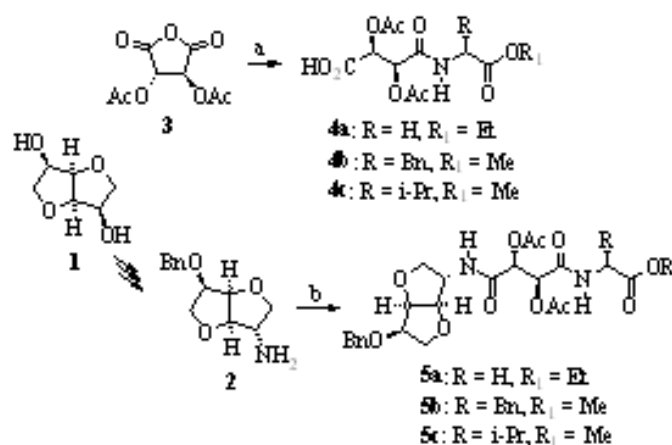
Estudos do nosso grupo demonstraram que alguns peptídeomiméticos derivados do isomanídeo (**1**) apresentaram atividade contra os vírus HCV e da Dengue³. Assim, nesse trabalho apresentamos a síntese de novos peptídeomiméticos potenciais inibidores da NS3Pro baseados no isomanídeo e ácido tartárico.

Resultados e Discussão

A síntese do anidrido **3** a partir do ácido D-tartárico foi realizada como já descrito na literatura⁴. A primeira etapa da rota sintética consistiu na reação entre o anidrido **3** com os cloridratos: do éster etílico da glicina, do éster metílico da L-fenilalanina e do éster metílico da L-valina, na presença de N-metilmorfolina (NMM) em diclorometano⁵ para produzir os pseudo-peptídeos **4a-c**.

A próxima etapa consiste nas reações de **4a-c** com a amina **2**, um composto preparado em quatro etapas pelo nosso grupo a partir de **1**. Essas reações de acoplamento são realizadas na presença de EDC/HOBt/NMM/CH₂Cl₂, permitindo

assim a síntese dos compostos peptídeomiméticos correspondentes **5a-c**.



a) cloridrato de éster etílico da glicina ou cloridrato de éster metílico da L-fenilalanina ou cloridrato de éster metílico da L-valina, NMM, CH₂Cl₂, 0°C, 30 min., 40% (**4a**), 55% (**4b**) e 50% (**4c**). b) compostos **4a-c**, EDC.HCl, HOBt, NMM, CH₂Cl₂, 0°C, 1h, depois r. t., overnight, 40% (**5a**), 40% (**5b**) e 42% (**5c**).

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

Conclusões

Os compostos foram obtidos em rendimentos moderados e foram caracterizados espectroscopicamente. Os mesmos estão sendo testados quanto à capacidade de inibição da protease NS3 (NS3pro).

Agradecimentos

Ao CAPES, CNPq e FAPERJ pelo suporte financeiro.

1- Feld JJ, Hoofnagle JH (2005) Nature 436: 967-972. doi: 10.1038/nature04082.

2 - Melino S, Paci M (2007) FEBS J 274: 2986-3002.

3 - Muri EMF, et al (2005) Amino acids 28: 413-419. doi: 10.1007/s00726-004-0146-9.

4 - Resende GO, Aguiar LCS, Cotrim BA, daSilva JFC, Antunes OAC (2007) Lett. Org. Chem. 4: 168.

5- Barros TG, et al (2009) Synthesis: 620-626. doi: 10.1055/s-0028-1083332.