

Compostos Peptideomiméticos Derivados do Ácido Tartárico Potencialmente Ativos Contra Vírus da Hepatite C (HCV)

Bruna C. Zorzaneli^{1,2*} (PG) Pedro H. R. A. Azevedo¹ (IC), Bárbara A. Abraham-Vieira¹ (PG), Emmerson C. B. Costa³ (PQ), Amílcar Tanuri³ (PQ), Estela M. F. Muri¹ (PQ), Sérgio Pinheiro² (PQ). brunafarmauff@hotmail.com

1 Faculdade de Farmácia, UFF, Niterói, RJ. 2 Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UFF. 3 Laboratório de Virologia Molecular, Instituto de Biologia, Departamento de Genética, UFRJ.

Palavras Chave: isomanídeo, serina protease, ácido tartárico.

Introdução

Flaviviridae é uma grande família de patógenos virais causadores de doenças como a Hepatite C.

A dificuldade do diagnóstico precoce da Hepatite C associado a uma terapêutica pouco eficaz, baseada em interferon alfa e ribavirina, contribuíram para que a Hepatite C se tornasse um relevante problema de saúde pública.

Dentre as proteínas não-estruturais codificadas por este vírus destaca-se a serina protease (NS3), que é essencial para a replicação viral, constituindo um importante alvo terapêutico.

Nosso grupo de pesquisa tem descrito novos peptideomiméticos a partir do isomanídeo que apresentaram resultados positivos contra HCV. Assim, nesse trabalho apresentamos a síntese de novos peptideomiméticos potenciais inibidores da NS3Pro baseados no isomanídeo e ácido tartárico.

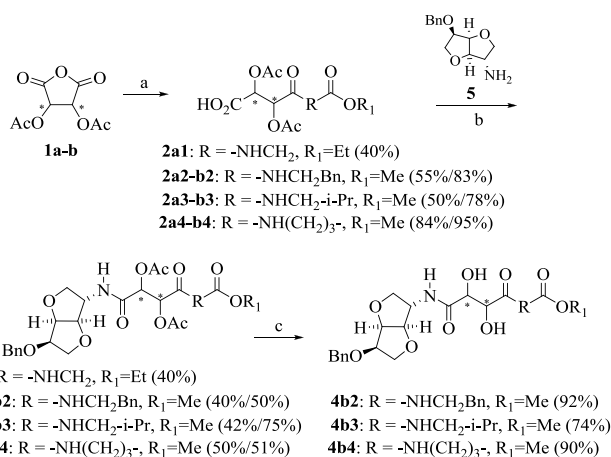
Resultados e Discussão

O cerne ácido tartárico, é obtido partindo do *O,O*-anidrido tartárico de diacetila (**1a-b**), o qual é preparado a partir dos ácidos D- e L-tartárico¹. O *O,O*-anidrido D-tartárico de diacetila (**1a**) reagiu com os cloridratos do éster etílico da L-glicina, ésteres metílicos da L-fenilalanina e L-valina na presença de N-metil morfolina (NMM) formando os pseudo-peptídeos **2a1-a3**. O produto **2a4** foi obtido usando a amina livre, o éster metílico da L-prolina. Da mesma forma o *O,O*-anidrido L-tartárico de diacetila (**1b**) reagiu com os cloridratos dos ésteres metílicos da L-fenilalanina e L-valina fornecendo os ácidos **2b2-b3**. O composto **2b4** também foi obtido usando a amina livre do éster metílico da L-prolina.

Uma reação de acoplamento dos ácidos **2a-b** e a amina **5**, preparada de acordo com a literatura², empregando o protocolo clássico EDC/HOBt/NMM, forneceu os peptideomiméticos **3a-b**.

Por fim, os compostos **3b2-b4** foram seletivamente desprotegidos em condições básicas para obter os dióis **4b2-b4** (Esquema 1).

A triagem inicial dos compostos sintetizados mostrou que o composto **3a3** foi o mais ativo, apresentando um $IC_{50\%}=76\mu M$ no teste de inibição da NS3pro de HCV (Figura 1).



a) L-GlyOEt.HCl ou L-PheOMet.HCl ou L-ValOMet.HCl ou L-ProOMet.HCl, NMM, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min. **b)** Composto **5**, EDC.HCl, HOBT, NMM, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, então t.a., 12h. **c)** MeOH, 0°C, K₂CO₃, t.a. 30 min.

Esquema 1. Síntese dos compostos (**2**), (**3**) e (**4**)

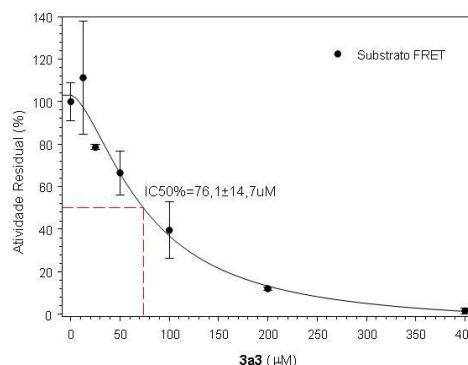


Figura 1. Determinação do $IC_{50\%}$ do composto **3a3**

Conclusões

Os compostos foram obtidos em rendimentos moderados, caracterizados espectroscopicamente e testados quanto à inibição da protease NS3pro de HCV, onde **3a3** mostrou-se o composto mais ativo.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ

¹ Resende GO, Aguiar LCS, Cotrim BA, daSilva JFC, Antunes OAC (2007) Lett. Org. Chem. 4: 168.

² Barros TG, et al (2009) Synthesis: 620-626. doi: 10.1055/s-0028-1083332.