

Síntese de novos derivados indolin-2-onas com potencial atividade anti-HIV.

Jéssica V. Faria (PG)^{*1,2}, Maria da Conceição A. D. Bianco (IC)¹, Alice M. R. Bernardino (PQ)², Mônica M. Bastos (PQ)¹, Núbia Boechat (PQ)¹

¹ Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100 Mangueiras, Rio de Janeiro 21041-250 Brasil

² Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Outeiro de São João Batista, s/n° - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ

Email do apresentador: jessikvenancia@gmail.com

Palavras-chave: HIV, transcriptase reversa, tenofovir, efavirenz

Introdução

A AIDS é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH, do inglês HIV). Este atua sobre as células do sistema imunológico, ocasionando uma série de infecções oportunistas. Atualmente, ela tornou-se menos impactante à sociedade devido ao maior controle da infecção, realizado por um coquetel de medicamentos que prolongam a vida do paciente. Os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) mostraram que, em 2013, houve uma redução de 33% no número de casos de contaminação por HIV no mundo.¹

O efavirenz (1) é um inibidor não-nucleosídico da enzima transcriptase reversa (INTR) do HIV, que tem mostrado eficiência, principalmente quando co-administrado.²

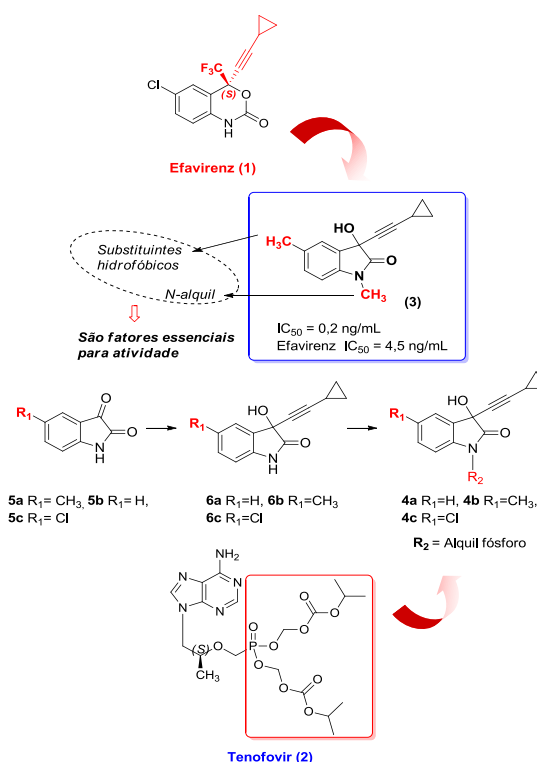
O tenofovir (2) é um inibidor nucleotídico de transcriptase reversa (INTR) do grupo dos nucleosídeos acíclicos fosfonatos (ANPs), análogo de adenosina monofosfonato. Além de combater o HIV, o tenofovir ajuda no controle do vírus da hepatite B.³

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa sintetizou análogos do efavirenz (3) que mostraram atividade biológica quatro vezes maior que o fármaco de referência.⁴ Desta forma, o objetivo deste trabalho é a síntese de novos análogos de efavirenz, (4a-c), os quais possuem o N-1 substituído por fosfonatos acíclicos, contidos na estrutura química do tenofovir.

Resultados e Discussão

O planejamento e a rota sintética utilizados para obtenção das moléculas desejadas (4a-c) estão descritos no esquema 1.

A primeira etapa reacional consiste na introdução do ciclopropilacetileno em uma reação com *n*-BuLi, levando à formação dos intermediários 6a-c, com rendimentos entre 66-85%. Posteriormente, realizou-se a introdução do grupo fosfonato através de uma reação de *N*-alquilação, utilizando o alquil fósforo apropriado. Os produtos finais (4a-c) foram obtidos com rendimentos entre 15-31%.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção dos produtos finais (4a-c).

Todas as substâncias sintetizadas (4a-c) foram confirmadas por técnicas espectrométricas e enviadas para avaliação do perfil de atividade antirretroviral.

Conclusões

Os produtos finais foram obtidos em rendimentos moderados. A avaliação da atividade anti-HIV e citotoxicidade estão em andamento.

Agradecimentos

FAPERJ; CNPq; PIBITI/FIOCRUZ

¹UNAIDS, Report on the Global AIDS Epidemic, 2013.

²De Clercq, E. *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2005, 10, 241.

³Tan, S. L.; Pause, A.; Shi, V.; Sonenberg, N. *Nature Rev. Drug Disc.* 2002, 1, 867.

⁴Boechat, N.; Kover, W. B.; Bongertz, V.; Bastos, M. M.; Romero, N. C.; Azevedo, M. L. G. e Wollinger, W. *Med. Chem.* 2007, 3, 533.