

Síntese e avaliação biológica de novos análogos do efavirenz com potencial atividade antirretroviral.

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

¹Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco, nº 100 - Mangueiras, Rio de Janeiro 21041-250 Brasil

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

E-mail do apresentador: jessikvenancia@gmail.com

Palavras chaves: HIV, transcriptase reversa, tenofovir, efavirenz

Abstract

Synthesis and biological evaluation of new analogs of efavirenz with potential antiretroviral activity.

All synthesized molecules were evaluated biologically, proving to be very active on the reverse transcriptase of HIV-1.

Introdução

Os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) mostram uma redução do número de casos de contaminação pelo vírus HIV no mundo, com exceção do Norte da África, Leste Europeu e Ásia Central.¹ No entanto, é alarmante o número de casos de resistência aos medicamentos utilizados na terapia antirretroviral, especialmente os que compõem o coquetel de primeira escolha (efavirenz + tenofovir + lamivudina).²

O efavirenz (1) é um inibidor não nucleosídico da enzima transcriptase reversa (INNTR) do vírus HIV, que exibe alta redução de carga viral, principalmente quando coadministrado.³ O tenofovir (2) é o único inibidor análogo de nucleotídeo da transcriptase reversa (INTR), utilizado no controle dos vírus HIV e hepatite B.⁴ Os bons resultados destes fármacos na terapia, associados ao crescente número de casos de resistência, têm mostrado a necessidade do desenvolvimento de novos derivados. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi a síntese de novos derivados do efavirenz, substituídos em N-1 por cadeias fosfonatas acíclicas, similares à contida na estrutura do tenofovir.

Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para obtenção das moléculas desejadas 3-5 está descrita na Figura 1. Inicialmente, o efavirenz (1) sofre uma reação de N-alquilação com R-propileno carbonato (6), levando à formação do intermediário 3. Este, após reação de O-alquilação permitiu a formação do produto final 4. Para a síntese do composto 5 foi realizada a reação de N-alquilação do efavirenz com R-propileno carbonato (6).

39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química: Criar e Empreender

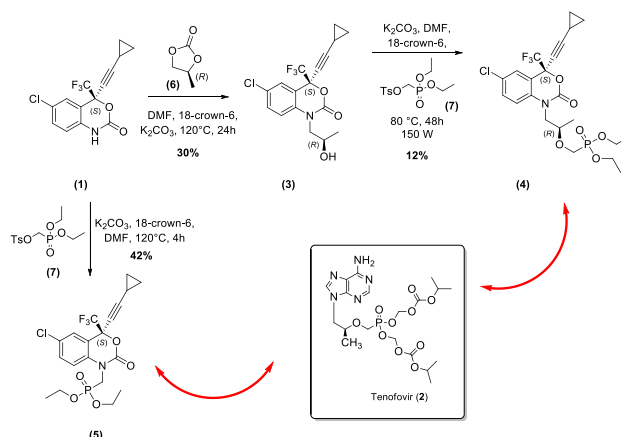


Figura 1. Rota sintética para obtenção dos compostos 3-5.

Tabela 1. Resultados da avaliação biológica dos compostos 3-5 na transcriptase reversa do HIV-1.

Compostos	IC ₅₀ (µM)
3	2,8 ± 0,03
4	0,4 ± 0,01
5	1,7 ± 0,05
Nevirapina	1,2 ± 0,06
Tenofovir	1,2 ± 0,03
Efavirenz	0,01 ± 0,002

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados e totalmente caracterizados três compostos com elevado efeito inibidor sobre a DNA-polimerase RNA-dependente (DPRD) da enzima HIV-TR. Os resultados mostraram que todas as moléculas avaliadas foram ativas, com destaque da substância 4, que foi mais potente do que a nevirapina e tenofovir.

Agradecimentos

FAPERJ; CNPQ; PIBITI/FIOCRUZ

¹UNAIDS, AIDS by the numbers 2015.

²Departamento de DST AIDS e Hepatite Viral. Fonte: <<http://www.aids.gov.br/pcdt/8>> Acesso em: 30/01/2016.

³Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Bezerra, T. C.; da Silva, F. de C. e Boechat, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *108*, 455.

⁴Tan, S. L.; Pause, A.; Shi, V.; Sonenberg, N. *Nature Rev. Drug Disc.* **2002**, *1*, 867.