



SINTESIS DE UN POSIBLE INHIBIDOR DE PROTEASAS NO PROTEICO CONSTITUIDO POR UN NÚCLEO DE INDOL Y ACETILENO

S.L. Catañon-Alonso^{(1)*}, E. Calderón-Jaimes⁽¹⁾, J.A. Sánchez-Carrillo⁽¹⁾, Sandro Báez-Pimiento⁽²⁾, B. Hernández-Ochoa⁽¹⁾, A. Santos-Segura⁽¹⁾ y M.E. Hernández-Rojas⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Infantil de México Federico Gómez – Calle Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México DF, C.P. 06720 – México.

⁽²⁾Universidad Nacional de Colombia – Sede Manizales – Facultad de Ingeniería y Arquitectura – Departamento de Ingeniería Industrial – Grupo de Investigación en Innovación y Desarrollo Tecnológico – Kilómetro 7, vía al Aeropuerto, Manizales, Código Postal 170003 – Colombia.

⁽³⁾Universidad Autónoma Metropolitana – Unidad Lerma – División de Ciencias Básicas e Ingeniería – Departamento de Sistemas de Información y Comunicaciones, Lerma de Villada, C.P. 52006–México

*Correo Electrónico: sandracaaston@yahoo.com.mx

RESUMEN

Las proteasas son enzimas que regulan diversos procesos fisiológicos, son esenciales en replicación/transmisión de virus, parásitos y bacterias, así como en los procesos de desarrollo de enfermedades tales como el cáncer, problemas inflamatorios, cardiovascular y trastornos neurodegenerativos. [1]. La hepatitis C (VHC) es actualmente la principal causa de muerte en los pacientes infectados por VIH y la base más común para la cirugía de trasplante de hígado. Sin embargo, en la actualidad, ninguna vacuna contra VHC, ni una terapia eficaz con un amplio espectro de acción aceptable contra todos los genotipos del VHC está disponible [2-4]. La proteasa NS3 del VHC se ha estudiado intensamente como un objetivo para diseño de nuevos fármacos antivirales [4]. Harper y colaboradores propusieron una relación estructura-actividad (SAR), reportando una nueva serie de derivados de indol como inhibidores de la proteasa NS3 del VHC [2-4]. Nuestra investigación se basa en el diseño, síntesis y caracterización de un posible inhibidor de proteasa que contiene un núcleo indol y un acetileno aromático polar. La reacción final produce el compuesto (E)-2,2'-(4-((4-(2-(4-(3-(1H-indol-2-yl)-3-oxoprop-1-enyl)phenoxy)acetamido)phenyl)ethynyl)phenylazanediy)bis(ethane-2,1-diyl) con un rendimiento del 67%. El producto final es un sólido, color café oscuro, con alta solubilidad en disolventes orgánicos típicos como cloroformo, tetrahidrofurano, metanol, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Este compuesto al poseer un grupo indol y en posición tres un anillo aromático acetilénico presenta potenciales características para ser empleado como posible inhibidor de proteasas. El indol acetilénico fue caracterizado por espectroscopia de FT-IR y ATR, RMN- H^1 y RMN C^{13} .

ABSTRACT

Proteases are enzymes that regulate diverse physiological processes, they are essential in replication/transmission of viruses, parasites and bacteria, as well as in disease development processes such as cancer, inflammatory disorders, cardiovascular and neurodegenerative disorders [1]. Hepatitis C virus (HCV) is currently a leading cause of death in HIV co-infected patients and the most common basis for liver transplantation surgery. At the present, neither a vaccine against HCV nor an effective therapy with an acceptable broad spectrum of action against all genotypes of HCV is available [2-4]. Therefore, the NS3 protease of HCV has been studied intensively over the past few years as a target for new antiviral drugs

[4]. Harper and co-workers proposed a structure–activity relationship (SAR), they reported a new series of indole derivatives as HCV NS3 protease inhibitors [2-4]. Based on this information we developed a strategy that involves design, synthesis and characterization of a potential protease inhibitor containing an indole nucleus and polar aromatic acetylene. The final reaction affords (E)-2,2'-(4-((4-(2-(4-(3-(1H-indol-2-yl)-3-oxoprop-1-enyl)phenoxy)acetamido)phenyl)ethynyl)phenylazanediy)bis(ethane-2,1-diyl) compound in 67% yields. The final product is a solid, dark brown color, with high solubility in typical organic solvents such as chloroform, tetrahydrofuran, methanol, dimethylformamide and dimethylsulfoxide. Also the compound was characterized by FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy.

REFERENCIAS

1. G. Abbenante and DP.Fairlie, “Proteases Inhibitors in the clinic”, Medicinal Chemistry, Vol. 1 (2005), p. 71-104.
2. S. Colarusso, U. Koch, B. Gerlach, C. Steinkuhler, R. De Francesco, S. Altamura, VG. Matassa and F. Narjes, “Phenethyl Amides as Novel Noncovalent Inhibitors of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease: Discovery, Initial SAR, and Molecular Modeling”, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 46 (2003), p.345-348.
3. S. Harper, S. Avolio, B. Pacini, M. Di Filippo, S. Altamura, L. Tomei, G. Paonessa, S. Di Marco, A. Carfi, C. Giuliano, J. Padron, F. Bonelli, G. Migliaccio, R. De Francesco, R.Laufer, M. Rowley and F. Narjes, “Potent Inhibitors of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA Replication through Optimization of Indole-N-Acetamide Allosteric Inhibitors of the Viral NS5B Polymerase”, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 48 (2005), p. 4547-4557.
4. NSM.Ismail, M.Hattori, “Molecular Medeling based approach, Synthesis and in vitro assay to new indole inhibitors of hepatitis C NS3/4A Serine protease”. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 19 (2011), p. 374-383.

TÓPICO DEL CONGRESO O SIMPOSIO: T13

PRESENTACIÓN: P (poster)