

# Diseño, síntesis y evaluación *in vitro* de derivados del $\beta^2$ -triptófano como posibles agentes anti VIH-1

Claudia Cahuantzi-Tamalatzí<sup>a,b,\*</sup>, Martha S. Morales-Ríos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, CDMX, 07360 México.

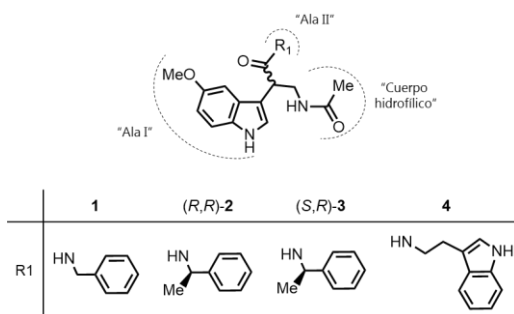
<sup>b</sup>Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, CDMX, 07360 México.

\* E-mail: claudia.cahuantzi@cinvestav.mx

**Palabras clave:** Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), transcriptasa reversa del VIH-1, NNRTIs, sitio alostérico de la RT.

## Introducción

La infección causada por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) continua siendo un problema de salud pública importante, que requiere de nuevas alternativas para su tratamiento.<sup>1</sup> Dentro de la terapia anti VIH-1 se encuentran los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs, por sus siglas en inglés), moléculas químicas que ejercen su acción al unirse a un sitio alostérico de la transcriptasa reversa (RT) del VIH-1.<sup>2</sup> La RT es una enzima que cataliza la conversión del RNA viral a DNA proviral.<sup>3</sup> Esta conversión es un paso central en la infección viral y, por ello, la RT es un blanco farmacológico en la terapia anti VIH-1.<sup>4</sup> Este estudio está enfocado al diseño y síntesis de un novedoso andamiaje estructural presente en una serie de propanamidas **1-4** derivadas del  $\beta^2$ -triptófano, que incorporan en su estructura un grupo aromático hidrofóbico homocíclico (**1-3**) o heterocíclico (**4**). El andamiaje de **1-4** se basa en las características típicas conocidas de los NNRTIs: 2 alas hidrofóbicas unidas a un cuerpo hidrofílico.<sup>5</sup>



## Metodología

El estudio *in silico* de las propanamidas **1-4** involucró varios métodos de cribado computacional, incluyendo el acoplamiento molecular (docking) de la RT (PDBID: 1KLM) con las propanamidas **1-4**. El criterio de búsqueda se refinó a una zona de 60x60x60 Å, centrado en la región de unión de la RT, con un RMSD de tolerancia de 2.0 Å, usando un protocolo estándar en el programa Autodock 4.2. La síntesis química de los compuestos **1-4** se llevó a cabo por condensación de un  $\beta^2$ -aminoácido con 3 aminas comerciales (R<sub>1</sub>). Finalmente, la evaluación *in vitro* de los compuestos **1-4** se midió usando el kit de ensayo «EnzChek® Reverse Transcriptase».

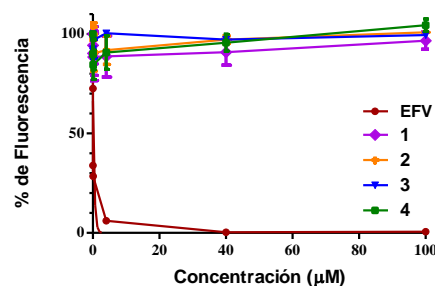
## Resultados y discusión

El análisis docking de los compuestos **1-4** y el medicamento de referencia delavirdina® se delimitó al sitio alostérico de unión a la RT (PDBID: 1 KLM). La energía de afinidad calculada de los

complejos enzima-ligando (Tabla) es resultante de las interacciones con los residuos de aminoácidos presentes en el sitio alostérico de la RT, en su mayoría de carácter hidrofóbico.<sup>5</sup> La síntesis química de los compuestos **1-4** se llevó a cabo con éxito, obteniéndose rendimientos de 40-85%. Mientras que, los resultados experimentales de la actividad inhibidora *in vitro* de las propanamidas **1-4** se compararon con los obtenidos para el medicamento efavirenz® (Gráfica), donde se muestra la ausencia de inhibición significativa de la RT por los compuestos **1-4**.

**Tabla.** Energía de afinidad ( $\Delta G$ , en Kcal/mol) de las propanamidas **1-4** y delavirdina® (DLV) en complejo con la RT.

Ligando	1	(R,R)-2	(S,R)-3	4	DLV
$\Delta G$	-9.87	-10.26	-10.21	-10.90	-13.04



**Gráfica.** Evaluación *in vitro* de la inhibición de la RT frente a diferentes concentraciones de las propanamidas **1-4** y efavirenz® (EFV).

## Conclusiones

Se demostró que a pesar de que las propanamidas **1-4** se unen teóricamente en el sitio alostérico de la RT, con una  $\Delta G$  de alrededor de -10 Kcal/mol, estas no inhiben *in vitro* a la RT. Sin embargo, el motivo estructural de la propanamida sigue siendo una perspectiva en términos de diseño de una nueva clase química de NNRTIs.

## Referencias

- World Health Organization. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. (Consultado el 11 de agosto de 2020).
- de Béthune, M. P. *Antiviral Res.* **2010**, 85, 75–90.
- Schmidt, T., Schwieters, C. D. & Clore, G. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, 116, 17809–17816.
- Larsen, K. P. et al. *Nat. Lett.* **2018**, 557, 59–76.
- Poongavanam, V. et al. *Rev. Comput. Mol. Sci.* **2018**, 8, 1–26.