

Diferencias de Género en Inhibidores del Virus de Inmunodeficiencia Humana

Francisco Torrens*¹ y Gloria Castellano²

¹ Institut Universitari de Ciència Molecular, Universitat de València, Edifici d'Instituts de Paterna, P. O. Box 22085, E-46071 València, Spain

² Instituto Universitario de Medio Ambiente y Ciencias Marinas, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Guillem de Castro-94, E-46003 València, Spain

Palabras clave: SIDA, VIH, susceptibilidad, género

Hay una serie de condicionamientos sociales que hacen que muchas mujeres no expresen abiertamente sus necesidades, gustos y preferencias sexuales y que antepongan el amor romántico y la entrega incondicional a la pareja a la protección y el cuidado de su propia salud [1,2]. La obtención de nuevos compuestos cabezas de serie, útiles en el combate de enfermedades que aún hoy azotan a grandes sectores de la humanidad, constituye una tarea de primer orden para la industria farmacéutica actual [3]. El descubrimiento de tales compuestos activos puede resultar un proceso financiero de riesgo y científicamente complejo [4]. El empleo de técnicas computacionales de diseño *racional* constituye una útil herramienta para abaratar los costos y disminuir el tiempo de investigación requerido para la obtención de los objetivos propuestos.

Se pretende combinar técnicas computacionales de probada efectividad (fundamentalmente las realizadas en el método TOMOCOMD-CARDD) para, una vez identificados nuevos *cabezas de serie* activos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), efectuar el diseño *racional biosilico* de nuevos derivados más potentes y menos tóxicos, así como de tratamientos de combinación que combinen varios fármacos sin resistencias traslapadas [5]. Dichos compuestos serán sintetizados y evaluados frente al VIH, retroalimentándose los modelos predictivos desarrollados (*cf.* Figura 1).

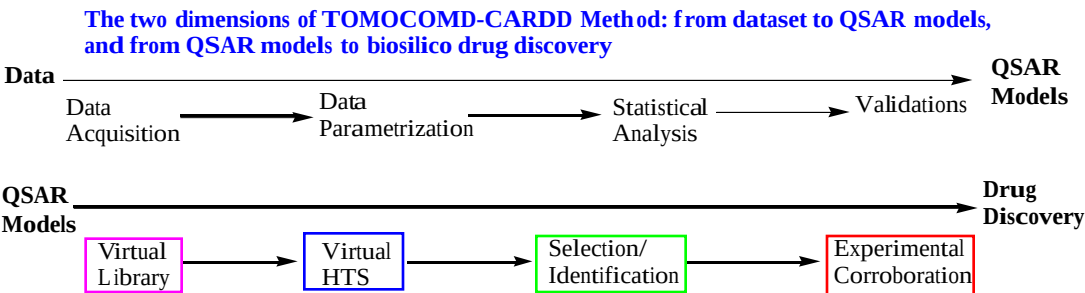


Figura 1. Las dos dimensiones del método TOMOCOMD-CARDD.

El árbol radial para los derivados de 3-(4-benzylpiperidin-1-yl)-*N*-phenylpropylamine como potentes antagonistas del receptor 5 de la quimiocina CC (CCR5) se muestra en la Figura 2 [6]: 1) *N*-benzylcarbonylpiperidin-4-yl H H, 2) Piperidin-4-yl H H, 3) *N*-acetylpiperidin-4-yl H H, 4) *N*-isobutyrylpiperidin-4-yl H H, 5) *N*-benzoylpiperidin-4-yl H H, 6) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl H H, 7) *N*-benzylcarbonylpiperidin-3-yl H H, 8) Piperidin-3-yl H H, 9) *N*-acetylpiperidin-3-yl H H, 10) *N*-methylsulphonylpiperidin-3-yl H H, 11) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3-Cl F, 12) *N*-acetylpiperidin-4-yl 4-CH₃ F, 13) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ H, 14) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ F, 15) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3-Cl,4-CH₃ H, 16) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3-Cl,4-CH₃ F, 17) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3-Cl,4-*i*-C₃H₇ F, 18) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3-Cl,4-OCH₃ F, 19) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ F, 20) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3-Cl,4-CH₃ F, 21) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ CF₃, 22) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ NO₂, 23) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ NH₂, 24) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ NHCOCH₃, 25) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ NHSO₂CH₃, 26) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ morpholino, 27) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ OCH₃, 28) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SCH₃, 29) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂CH₃, 30) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂C₂H₅, 31)

N-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂-*i*-Pr, 32) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂NH₂, 33) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂NHCH₃, 34) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂N(CH₃)₂, 35) *N*-methylsulphonylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ SO₂-morpholino, 36) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ F I, 37) *N*-acetylpiperidin-4-yl 3,4-(Cl)₂ F II, 38) Ph-NH H H, 39) Ph(4-Cl)-NH H H, 40) Ph(4-Cl)-NH H F I, 41) Ph(4-F)-NH H F, 42) Ph(4-Br)-NH H F, 43) Ph(4-CH₃)-NH H F, 44) Ph(4-*i*-C₃H₇)-NH H F, 45) Ph(4-CF₃)-NH H F, 46) Ph(4-CN)-NH H F, 47) Ph(4-COOC₂H₅)-NH H F, 48) Ph(4-COOH)-NH H F, 49) Ph(4-CONH₂)-NH H F, 50) Ph(4-OCH₃)-NH H F, 51) Ph(4-SCH₃)-NH H F, 52) Ph(4-SO₂CH₃)-NH H F, 53) Ph(4-Cl)-NH H F II, 54) Ph(4-Cl)-NH 3-Cl F, 55) Ph(4-Cl)-NH 3,4-(Cl)₂ F, 56) Ph(4-Cl)-NH H SO₂CH₃, 57) Ph(4-Cl)-NH H SO₂-morpholino, 58) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 59) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 2-CH₃ H, 60) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-CH₃ H, 61) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 4-CH₃ H, 62) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 4-*t*-Bu H, 63) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 4-OCH₃ H, 64) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-Cl H, 65) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 4-Cl H, 66) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3,4-(Cl)₂ H, 67) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-Cl,4-F H, 68) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3,4-(F)₂ H, 69) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-CF₃ H, 70) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 4-CF₃ H, 71) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-CN H, 72) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3,4-(Cl)₂ F, 73) *N*-butyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 74) *N*-*c*-hexyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 75) *N*-*c*-hexylmethyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 76) *N*-phenyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 77) *N*-benzyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 78) *N*-(2-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 79) *N*-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 80) *N*-(4-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 81) *N*-(4-methylbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 82) *N*-benzylmethyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 83) *N*-(furan-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 84) *N*-pyridin-4-ylmethyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 85) 5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 86) *N*-(1,1,1-trifluoroethyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 87) *N*-(2-methylbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl H H, 88) *N*-benzyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3-Cl H, 89) *N*-benzyl-5-oxopyrrolidin-3-yl 3,4-(Cl)₂ H, 90) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H F I, 91) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H F II, 92) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H F III y 93) *N*-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl H F IV.

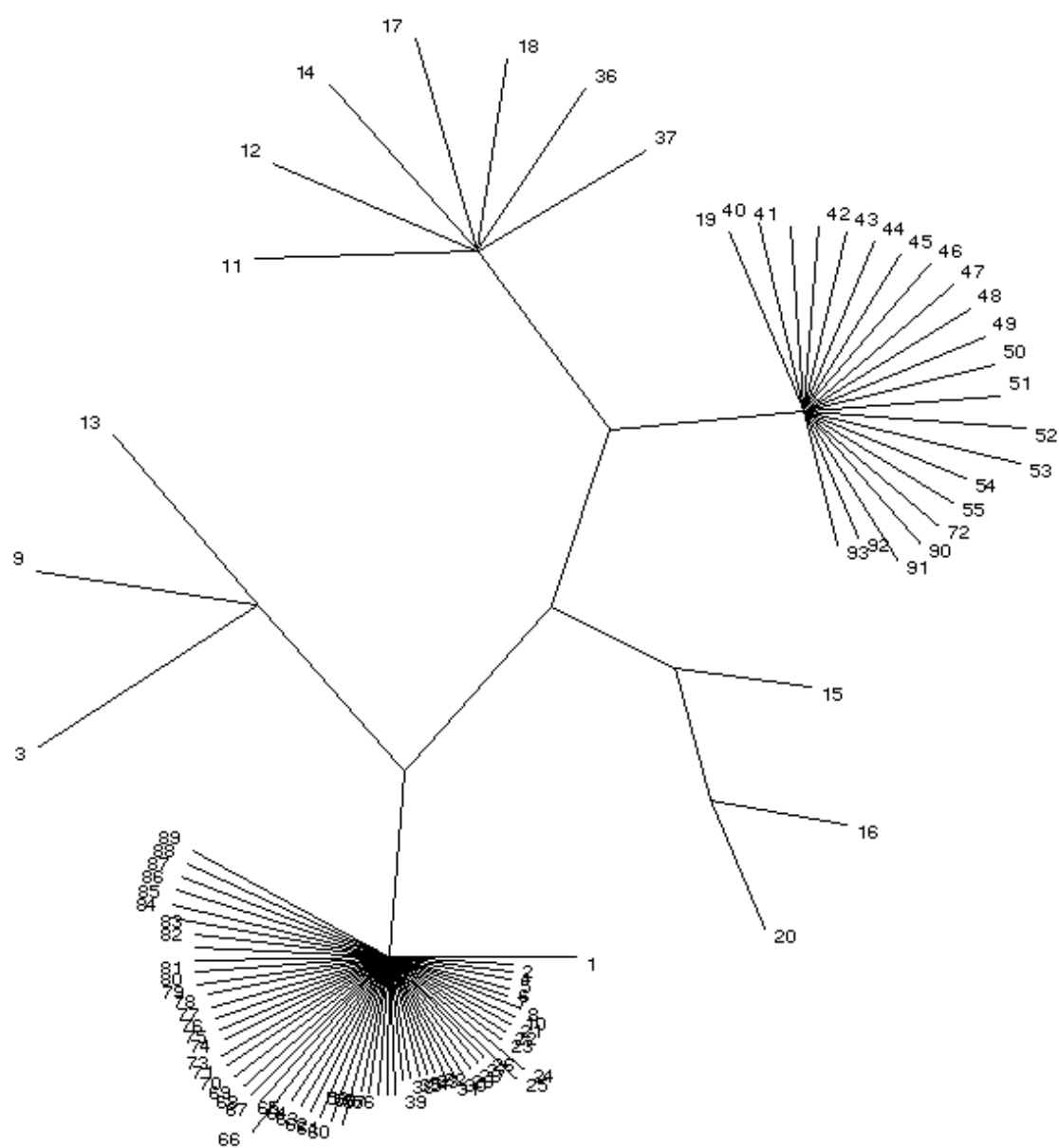


Figura 2. Árbol radial para los antagonistas del CCR5.

El árbol radial para los inhibidores del VIH-1 se muestra en la Figura 3 [7].

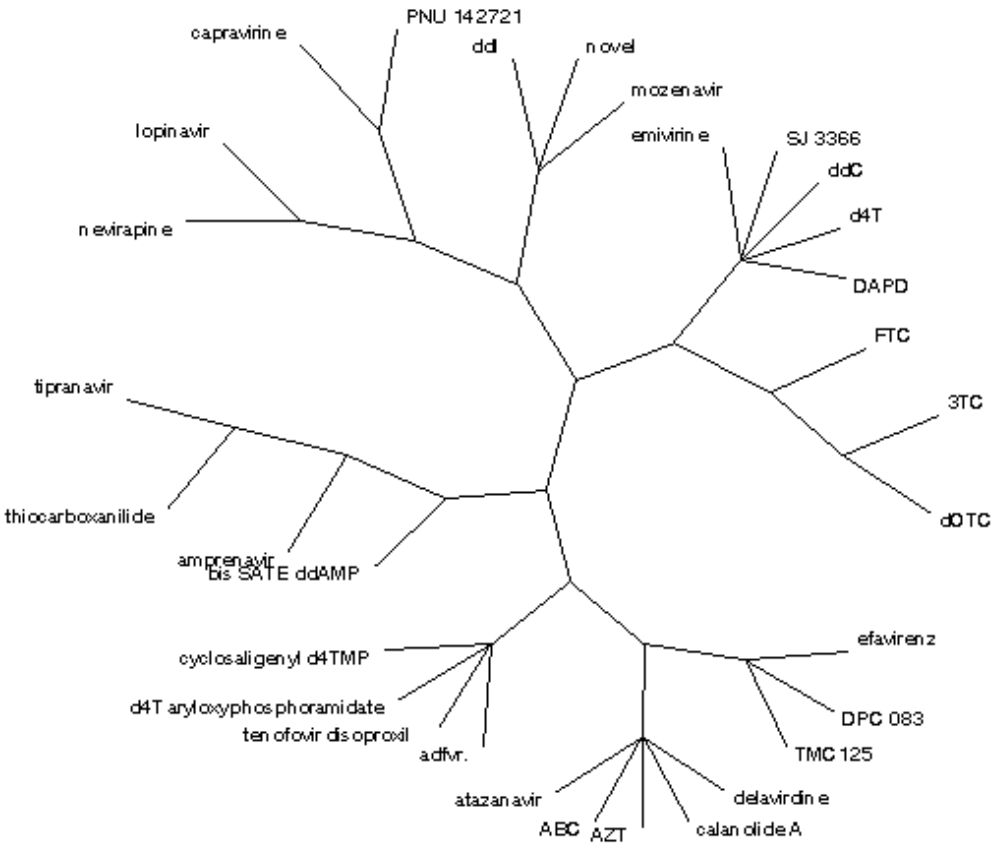


Figura 3. Árbol radial para los inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

Las conclusiones provisionales siguen. (1) Se ha descubierto (seleccionado/identificado o diseñado/optimizado) nuevas familias de compuestos químicos con marcada acción frente al VIH. (2) Se ha buscado la minimización del uso de animales de laboratorio, así como la mejora de la posición de la industria en relación con su entorno, corrigiendo sus procesos productivos y minimizando su impacto ambiental.

Agradecimientos

Gracias a MEC (Proyectos Nos. CTQ2004-07768-C02-01/BQU y CCT005-07-00365) y EU (Programa FEDER).

Referencias

1. *Sida y Mujer: Buenas Prácticas en Prevención*, Eds., García-Sánchez, Pinzón-Pulido y Rivadeneyra, EASP, Granada, 2002.
2. M. Hernán, M. Ramos y A. Fernández, *Salud y Juventud*, Consejo de la Juventud, Madrid, 2002.
3. F. Torrens, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **6** (2003) 801.
4. E. A. Castro, F. Torrens, A. A. Toropov, I. V. Nesterov y O. M. Nabiev, *Mol. Simul.*, **30** (2004) 691.
5. Y. Marrero Ponce, D. Nodarse, H. González Díaz, R. Ramos de Armas, V. Romero Zaldivar, F. Torrens y E. A. Castro, *Int. J. Mol. Sci.*, **5** (2004) 276.
6. F. Torrens y G. Castellano, en: *Synthetic Organic Chemistry XI*, Eds. J. A. Seijas y M. P. Vázquez Tato, MDPI, Basel (Switzerland), 2007, pp. 1-10.
7. F. Torrens y G. Castellano, en: *Biomedical Data and Applications*, Eds., A. S. Sidhu, T. S. Dillon y E. Chang, Stud. Comput. Intelligence, Springer, Berlin, 2007, en prensa.