

Síntese de novos aciclonucleosídeos fosfonatos quinolônicos, ANPs, possíveis compostos anti-ZIKV

Letícia V. Faro (PQ),¹ Claudio S. Viana Junior (IC),¹ Gabriela da C. V. Alves (IC),¹ Rafaela S. P. Gomes (PG),² Max Willian L. Gomes (PG),² Caroline S. Barros (PQ),² Marcos C. de Souza (PQ),¹ Fernanda C. S. Boechat (PQ),¹ Izabel C. N. P. Paixão (PQ),² Maria Cecília B. V. de Souza (PQ).^{1*}

¹ UFF, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Niterói, Brasil

² UFF, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Niterói, Brasil

*e-mail: mceciliabvs@gmail.com

Palavras Chave: Aciclonucleosídeo, Quinolona, Fosfonato, Zika vírus.

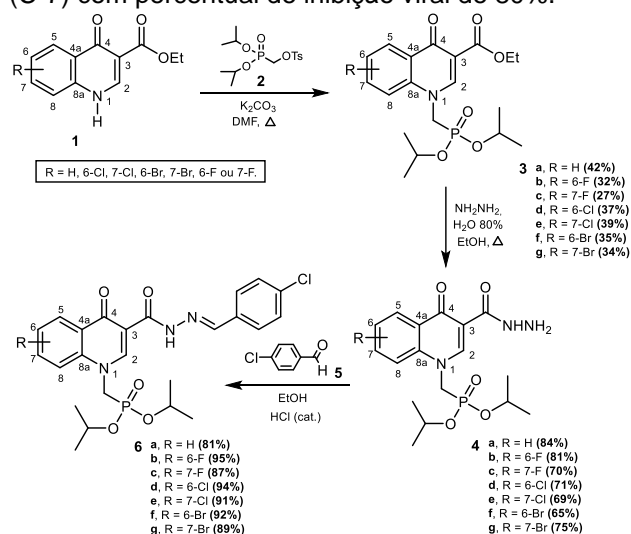
Introdução

O Zika vírus (ZIKV) é um flavivírus pertencente à família *Flaviviridae*, e é considerado um arbovírus, pois é principalmente transmitido por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*. Recentemente, o ZIKV foi associado a distúrbios neurológicos graves e doenças congênitas e, após o esclarecimento desta relação, permanecem desafios importantes para prevenção e controle desta virose e de suas consequências.¹ Esses desafios incluem o desenvolvimento de agentes antivirais capazes de inibir a replicação do ZIKV, e tem sido investigado o uso de outros medicamentos já aprovados pra uso clínico, como a niclosamida (anti-helmíntico), o sofosbuvir (anti-HCV) e a cloroquina (antimalarial). Em se tratando do sofosbuvir, estudos relatam que este é capaz de inibir a RNA polimerase do ZIKV e sua replicação em diferentes sistemas celulares.² Com base na estrutura do sofosbuvir, e em resultados obtidos em trabalhos de nosso grupo de pesquisas,³ está sendo realizada neste trabalho a síntese e a investigação do perfil anti-ZIKV de aciclonucleosídeos quinolônicos do tipo fosfonatos.

Resultados e Discussão

Foram preparadas 1-[(diisopropoxifosforil)metil]-4-*N'*-(4-clorobenzilideno)-quinolona-3-carboidrazidas (**6**) a partir da reação de condensação sob catalise ácida entre *p*-cloro-benzaldeído (**5**) e 1-[(diisopropoxifosforil)metil]-4-quinolona-3-carboidrazidas (**4**). Estas últimas são resultantes da reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster dos derivados **3**, tendo-se hidrazina como nucleófilo. Os fosfonatos **3** foram resultantes de reação de *N*-alquilação das quinolonas **1** com diisopropil(tosilmetoxi)fosfonato (**2**). Estes novos ANPs quinolônicos **6** foram avaliados quanto à sua atividade anti-ZIKV utilizando-se células Vero infectadas. Os resultados indicaram excelentes percentuais de inibição viral, baixa citotoxicidade e altos índices de seletividade, destacando-se os derivados ANPs fluorado (C-7) e bromado (C-7) com valores de SI superiores a 780. Foi determinado ainda o percentual de inibição do crescimento viral (10 μM a 37 °C) e todas as

moléculas apresentaram percentuais de inibição viral superior a 60%, destacando-se o ANP bromado (C-7) com percentual de inibição viral de 80%.



Esquema 1. Esquema reacional para obtenção dos derivados ANPs quinolônicos **6**.

Conclusões

A metodologia utilizada para a obtenção dos ANPs quinolônicos **6** se mostrou eficiente, possibilitando a obtenção de sete substâncias inéditas que, avaliadas quanto à sua atividade anti-ZIKV, apresentaram excelentes percentuais de inibição viral (ZIKV), baixa citotoxicidade e altos índices de seletividade. O derivado ANP bromado (C-7) mostrou-se um promissor composto anti-ZIKV e estudos envolvendo seu mecanismo de ação encontram-se em andamento.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

[1] Musso, D.; Gubler, D. J. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 487.

[2] Sacramento, C. K. *et. al. Scientific Reports* **2017**, *7*:40920, 1.

[3] Faro, L. V. *et. al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 5055