

Novos derivados 4-oxoquinolínicos análogos do (S)-DHPA: síntese e avaliação biológica frente ao vírus HSV-1.

Leonardo Brozeguini¹ (PG), Vanessa da Gama Oliveira^{1*} (PG), Luana da S. M. Forezi¹ (PG), Carla Mariah de O. Fujimaki¹(PQ), Anna C. Cunha¹ (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ), Fernanda da C. Santos¹ (PQ), Maria Cecília B.V. de Souza¹ (PQ), Thiago M. L. Souza² (PQ)

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química - Pós-Graduação em Química - Outeiro de São João Batista, s/nº. Campus do Valonguinho - Centro - Niterói - RJ, CEP: 24020-150.

²Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 – Manguinhos- Rio de Janeiro- RJ, CEP: 21041-210

*e-mail: vanessagama@id.uff.br

Palavras Chave: 4-oxoquinolinas, (S)-DHPA, anti-HSV-1

Introdução

A (S)-9-(2,3-diidroxipro-pil)adenina (S)-DHPA (1) foi sintetizada pela primeira vez em 1978.¹ Esse aciclonucleosídeo apresentou atividade anti-HSV-1 tendo sido usado clinicamente para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da herpes e também contra outras doenças virais. O aciclovir (ACV) (2) teve sua síntese publicada pela primeira vez no mesmo ano e passou a ser o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas pelo vírus HSV-1.

Este trabalho relata a síntese de análogos do (S)-DHPA contendo o núcleo 4-oxo-quinolínico em sua estrutura (3) com destaque para os resultados de avaliação de sua atividade anti-HSV-1.

Resultados e Discussão

Foi feita a reação de proteção das hidroxilas terminais do D-manitol (4), seguida da clivagem oxidativa do derivado diisopropilidênico 5 e da reação de redução do produto resultante, obtendo-se assim o álcool 6. Sua reação com cloreto de tosilato levou ao tosilato 7.² As oxoquinolinas 8 foram então submetidas a reação de N-alquilação com este tosilato, em condições reacionais estabelecidas em nosso grupo de pesquisa³, obtendo-se os derivados 9a-d, que submetidos a desproteção das hidroxilas (Figura 1) levou à mistura dos produtos dos tipos 10 e 3. Sua reação com solução de NaOH em etanol (0,5N), seguida de neutralização com Dowex ácido levou exclusivamente aos ácidos carboxílicos 3 (Figura 1) que foram caracterizados por métodos espectroscópicos: IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

Os novos aciclonucleosídeos 3a e 3b foram avaliados quanto sua atividade anti-HSV-1 (50µg). Na tabela 1 encontram-se os valores de EC₅₀, CC₅₀ e SI determinados.

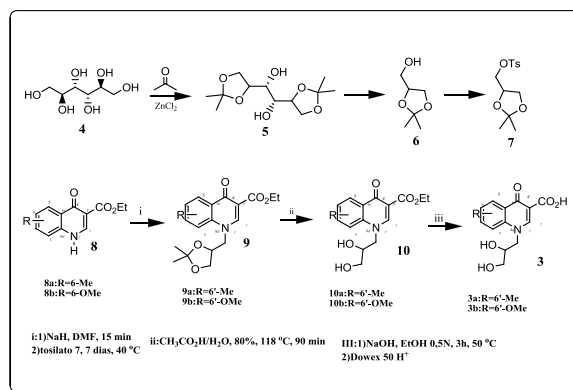


Figura 1. Metodologia sintética para obtenção dos análogos do tipo 3 do (S)-DHPA.

Tabela 1. Valores de EC₅₀, CC₅₀ e SI dos derivados 3a e 3b. Padrão Aciclovir.

Substância	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
3a	9,7	165	17
3b	0,2	162	810
ACV	1,25	860	800

Conclusões

Os compostos avaliados apresentaram atividade anti-HSV-1. A substância 3b foi mais ativa do que o padrão aciclovir (EC₅₀ = 0,2), sendo que ambos possuem índices de seletividade (SI) praticamente idênticos. Assim estes derivados podem se constituir em protótipos para se realizar estudos visando modificações estruturais que possam levar à obtenção de novos compostos mais ativos e seletivos do que o aciclovir frente ao vírus HSV-1.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, UFF, CAPES

¹De Clercq, E.; Descamps, J.; Somer, P.; Holý, A.; (S)-9-(2,3-Dihydroxypropyl)adenine: An Aliphatic Nucleoside Analog with Broad-Spectrum Antiviral Activity *Science*, **1978**, 563-565.

²Morpain, C; Nasser, B; Laude, B; Latruffe, N, Improved Preparation of Di-O-isopropylidene-1,2;5,6-D-Mannitol, **1990**, Oppi Briefs, 4(22), 540-543.

³Brozeguini, L.; Forezi, L. S. M.; Cunha, A. C.; et al. Síntese de Novos Análogos do (S)-DHPA Contendo Bases Nitrogenadas 4-oxoquinolinas. 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2013**.