

Síntese de Novos Ribonucleosídeos Oxoquinolínicos e Avaliação de Sua Atividade Anti-HIV-1

Luana S. M. Forezi^{1*} (PQ), Vanessa G. Oliveira¹ (PG), Nathalia M. C. Tolentino¹ (PG), Fernanda C. S. Boechat¹ (PQ), Thiago M. L. Souza² (PQ), Maria Cecília B. V. de Souza¹ (PQ) *luanaforezi@hotmail.com

1. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - CEG

Outeiro de São João Batista-s/n° - Valonguinho - 24020-150 - Niterói - RJ

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

Palavras Chave: quinolonas, ribonucleosídeos, antivirais

Abstract

Synthesis and biological evaluation of new 1,4-oxoquinoline-3-carboxamideribonucleosides-potential anti-HIV-1 substances.

It was described the synthesis and biological evaluation of a series of 4-oxoquinoline-3-carboxamide ribonucleosides.

Introdução

As quinolonas, muito conhecidas por seu perfil antibiótico, apresentam diversas outras atividades biológicas descritas na literatura, como, por exemplo, antiviral.¹

Em continuação as nossas pesquisas nesta área, realizamos a síntese de novos ribonucleosídeos do tipo **1** que contém na posição C-3 do núcleo oxoquinolínico substituinte do tipo carboxamida (Figura 1).

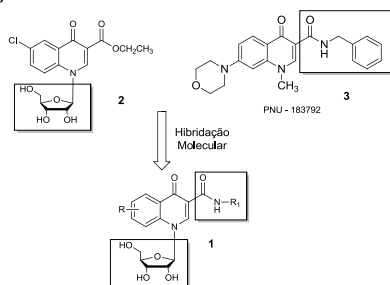


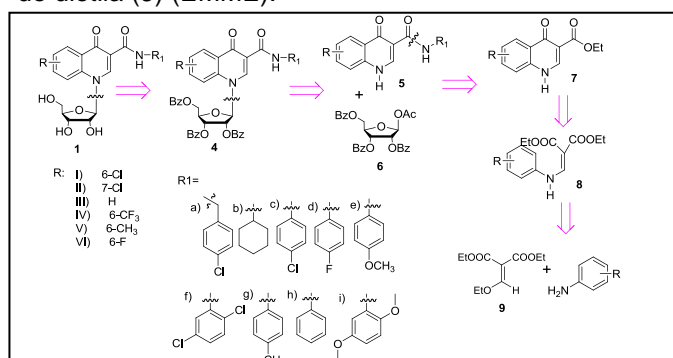
Figura 1. Hibridização molecular para obtenção dos derivados tipo 1

Estes compostos foram desenhados explorando a estratégia de hibridação molecular entre o ribonucleosídeo quinolínico **2** desenvolvido em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisas, que possui atividades anti-HSV-1 e anti-HIV-1,² e o protótipo **3** (PNU-9137), que apresenta atividade antierpética já descrita na literatura (Figura 1).²

Resultados e Discussão

Para a síntese dos compostos **1** foi realizada a prévia siliilação das carboxamidas **5** empregando-se O-bis(trimetilsilil)trifluoracetamida (BSTFA), seguida de acoplamento com o carboidrato peracilado **6**, obtendo-se os ribonucleosídeos protegidos **4**, que foram então submetidos a reação de desproteção das hidroxilas da unidade ribofuranosídica. Estas carboxamidas **5** foram preparadas via reações de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento

éster das oxoquinolinas **7** utilizando-se como nucleófilos diferentes aminas. Estas, por sua vez, resultaram da reação de ciclização térmica dos anilinoacrilatos de etila **8**, obtidos pela condensação entre anilinas adequadas e etoximetilenomalonato de dietila (**9**) (EMME).



Esquema 1. Esquema retrosintético de obtenção dos ribonucleosídeos quinolonocarboxamídico **1**

Os ribonucleosídeos dos tipos **1** e **4** foram submetidos à avaliação biológica, *in vitro*, frente à sua atividade inibitória da enzima Transcriptase Reversa do vírus HIV-1. Os resultados permitiram identificar **4Ia** (R= H) e **4Va** (R= CH₃) como as substâncias mais promissoras, com concentração inibitória (IC₅₀) de 1,49 μM e 1,68 μM, respectivamente. Embora esses valores sejam superiores ao do padrão AZT (IC₅₀ = 0,05μM), todos os derivados apresentaram, em screening inicial, valores de CC₅₀ superiores a 1000 μM, indicando assim sua baixa citotoxicidade.

Conclusões

Foram sintetizados em bons rendimentos 21 ribonucleosídeos oxoquinolínicos inéditos. Em relação à avaliação de atividade anti HIV-1, os derivados **4Ia** e **4Va** se mostraram promissores indicando se tratar de substâncias a partir das quais estudos adicionais devam ser feitos visando a obtenção de derivados mais ativos e mais seletivos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, CNPq-PIBIC e FAPERJ

¹ Santos, F. C.; Abreu, P.; Castro, H. C.; Paixão, I. C. P. P.; et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5476.

² Forezi, L. S.M.; Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, **2014**.