

## Síntese de Novos Fosforamidatos Derivados da Isatina Candidatos a Antivirais.

Leandro F. Pedrosa (PG)<sup>1</sup>, Marcos C. de Souza (PQ)<sup>1</sup>, William P. de Macedo (PG)<sup>1</sup>, Carla T. Felix (IC)<sup>1</sup>, Gabriela de P. Pereira (IC)<sup>1</sup>, Mônica M. Bastos (PG)<sup>2</sup>, Núbia B. Andrade (PQ)<sup>3</sup>.

<sup>(1)</sup> Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro São João Batista, s/nº - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. [leandropedrosa@globocom](mailto:leandropedrosa@globocom)

<sup>(2)</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, CT, Bloco A, Ilha do Fundão – Rio de Janeiro / RJ.

<sup>(3)</sup> FIOCRUZ, Farmanguinhos, Av. Brasil, 4365 – Rio de Janeiro / RJ.

Palavras Chave: Ácido fosforamídico, Fosforamidatos, Isatina.

### Introdução

O ácido fosforamídico  $[H_2NP(O)(OH)_2]$  constitui uma unidade estrutural de grande importância, uma vez que é capaz de formar derivados fosforamidatos muito requisitados em vários processos biológicos<sup>1</sup>. Recentemente foram desenvolvidos agentes antivirais<sup>2</sup> constituídos basicamente de unidades de nucleotídeos associados a derivados do ácido fosforamídico objetivando superar a dependência dos antivirais no processo de fosforilação.

A literatura tem mostrado que os bons resultados alcançados pela introdução de fosforamidas em antivirais levaram alguns pesquisadores a desenvolver substâncias com outras atividades biológicas, contendo esta subunidade que combina um perfil de resistência favorável, com um excelente perfil farmacocinético.<sup>3</sup>

As Isatinas constituem uma classe de compostos de amplo espectro de propriedades terapêutica. Dentre essas, destacam-se suas atividades bactericidas, antiprotozoárias, antitumorais e antivirais.<sup>4</sup>

Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos fosforamidatos derivados da isatina (5) para posteriores testes preliminares de citotoxicidade e de inibição viral contra HIV-1

### Resultados e Discussão

Inicialmente, foram sintetizados os derivados halofosforamidatos (3) a partir do fosfonato de diisopropila (1). Esta primeira etapa consiste na fosforilação das haloaminas 2a,b, utilizando-se etanol e tetracloreto de carbono em meio básico, obtendo-se intermediários halofosforamidatos (3a,b: X=Cl ou Br) com rendimentos variando entre 40-83%.<sup>5,6</sup> (Figura 1) Posteriormente os intermediários halofosforamidatos 3a,b foram utilizados como substratos na reação de N-alkilação com os derivados da Isatina (4: R=H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, Br) em presença de hidreto de cálcio em DMF, à temperatura ambiente, obtendo-se os inéditos fosforamidatos derivados da isatina 5a,b: R=H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, com rendimentos em torno de 40-60%.

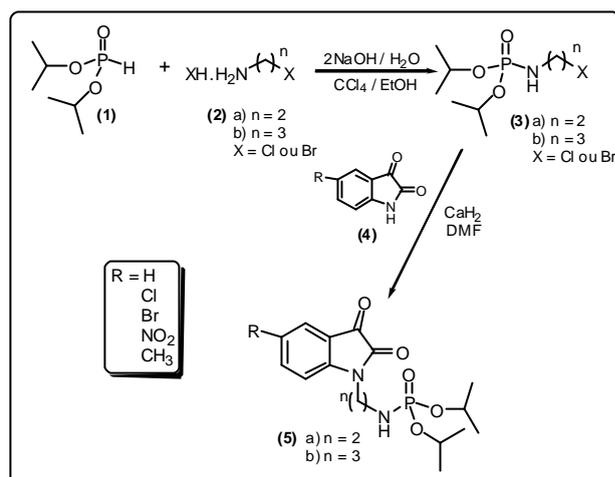


Figura 1. Rota sintética dos novos fosforamidatos derivados da isatina.

### Conclusões

Foi possível obter com êxito os derivados halofosforamidatos 3a,b X=Cl ou Br com rendimentos variando entre 40-83%.

Os derivados 5a,b: R = H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Cl, Br foram obtidos através da metodologia proposta com rendimentos em torno de 40-60%. É necessário ainda na reação de N-alkilação da isatina otimizar o isolamento e a purificação dos novos derivados.

Os testes preliminares de citotoxicidade e de inibição viral contra HIV-1 estão em andamento, sem resultados até o momento.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq-PIBIC, FIOCRUZ.

<sup>1</sup> Cruddem, C. M.; Mikoluk, M. D. e Sum, J., *J. Chem. Commun.*, **2001**, 1154.

<sup>2</sup> McGuigan, C., Tsang H., Turner K., De Clercq E., Balzarini J., *Antiv. Res.*, **1997**, 35, 195.

<sup>3</sup> Sergeeva, M. V. e Cathers, B. E., *Biochem. Pharmacol.*, **2003**, 65, 823.

<sup>4</sup> Bacchi, A., Carcelli M., Pelagatti P., Solinas C., Zani F., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 397.

<sup>5</sup> Macedo, W. P. de, *Dissertação de Mestrado*, GQO-UFF, Outubro de **2002**.

