

Síntese de novos análogos de aciclonucleosídeos fluorquinolônicos fosfonatos, potenciais antivirais.

Jéssica M. de Almeida^{1*} (IC), Pedro N. Batalha¹ (IC), Leticia V. Faro¹(PG), Fernanda da C. Santos¹ (PQ), Anna C. Cunha¹ (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ), Marcos C. de Souza¹ (PQ), Maria Cecília B. V. de Souza¹ (PQ). jessicamartinsa@hotmail.com

¹ Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-141, Niterói - RJ

Palavras Chave: Aciclonucleosídeo, Quinolona, Fluorquinolona, Fosfonato.

Introdução

As quinolonas são uma classe de substâncias muito conhecidas por seu perfil antibiótico, embora muitas destas possuam diversas outras atividades biológicas descritas na literatura, como, por exemplo, atividade antiviral.

As estratégias de obtenção de novos derivados de quinolonas constituem-se, em geral, em se realizar modificações estruturais que passam por alterações de substituintes em diferentes posições do núcleo quinolônico. A obtenção de novas quinolonas com atividade biológica é uma ampla linha de pesquisas de nosso grupo.^{1,2,3} Vimos assim obtendo novas quinolonas com diferenciadas atividades biológicas. Por exemplo, a substância **1** é um composto quinolônico inédito e que apresenta atividade antiviral *in vitro* anti-HIV-1.⁴

No presente trabalho apresentamos uma nova classe de aciclonucleosídeos fluorquinolônicos fosfonatos **2**, planejados a partir de modificação estrutural na substância **1** (Figura 1).

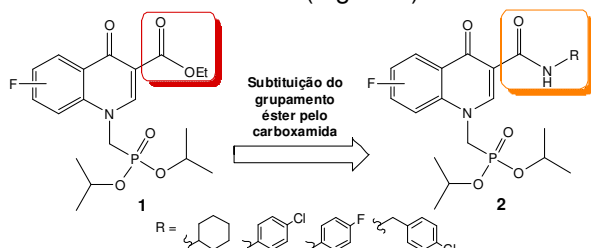


Figura 1. Planejamento Estratégico dos Novos Aciclonucleosídeos Fluorquinolônicos Fosfonatos **2**.

Resultados e Discussão

As 4-(1H)fluorquinolonas **7** foram obtidas por metodologia conhecida e empregada correntemente em nosso grupo de pesquisas, envolvendo a ciclização térmica dos anilinoacrilatos em questão. Em seguida, essas quinolonas foram submetidas à reação de substituição nucleofílica à carbonila do éster, utilizando-se diferentes aminas (**6**) como nucleófilos, em difeniléter como solvente, à 210°C, para obtenção das quinolonocarboxamidas **5**. Sua reação de *N*-alquilação com o fosfonato tosilato **3**, em meio básico, empregando-se DMF como solvente, à temperatura de 80°C, produziu os aciclonucleosídeos quinolônicos fosfonatos **2a-g**. O fosfonato **3** foi preparado reagindo-se fosfonato de

diisopropila (**4**) com formaldeído, seguindo-se de tosilização (Figura 2).

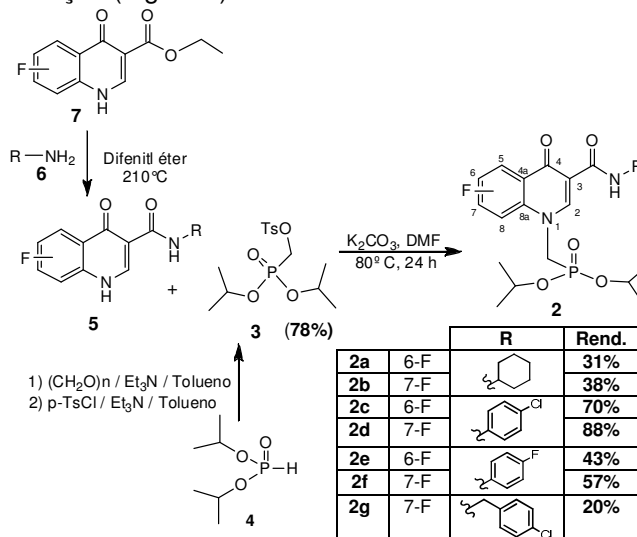


Figura 2. Síntese dos Aciclonucleosídeos Fluorquinolônicos Fosfonatos **2**.

Estas substâncias tiveram suas estruturas confirmadas pelos seus espectros na região do IV e por RMN de ¹H, de ¹³C-APT e de ³¹P.

Conclusões

A metodologia utilizada para a obtenção dos aciclonucleosídeos fluorquinolônicos fosfonatos **2** se mostrou eficiente, possibilitando a obtenção de sete substâncias inéditas, **2a-g**, em rendimentos entre 20% e 88%. Está sendo investigada a otimização das condições reacionais para melhoria do rendimento de algumas destas reações. Estes novos fosfonatos quinolônicos encontram-se sob avaliação de sua atividade anti-HIV-1 e anti-HSV-1.

Agradecimentos

CNPq, CNPq-PIBIC, CAPES e FAPERJ.

¹ Gomes CRB, Frugulhetti ICPP, Faro LV, Alvarenga L, Souza MCVB, Souza TML, Ferreira VF. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 1010-13.

² Torres TS, Macedo WP, Pedrosa LF, Souza MCBV, Ferreira VF, Cunha AC, Fogel T, Santos FC, Marques IP, Frugulhetti ICPP, Souza MC. *Letters in Drug Design Discovery*, **2008**, 5, 644-650.

³ Santos FC, Abreu P, Castro HC, Frugulhetti ICPP, Cirne-Santos CC, Giongo V, Barbosa JE, Simonetti BR, Garrido V, Bou-Habib DC, Silva DO, Batalha PN, Temerozo JR, Souza TM, Nogueira CM, Cunha AC, Rodrigues CR, Ferreira VF, de Souza MCBV. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, 17, 5476-5481.

⁴ de Souza, M.C.B.V.; Faro, L.V.; Paixão, I.C.P.; Cirne-Santos, C.C.; Gionco, V.A.; Cunha, A.C.; Ferreira V.F.; de Souza, M.C., In: Second Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry, Santiago de Compostela, Spain, **2010**.