

SÍNTESE E PROSPECÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS QUINOLONICOS ACILIDRAZONAS FRENTE AO VÍRUS HIV-1

Yuri I. M. Silva^{1*} Fernanda da C. S. Boechat¹, Maria C. B. V. de Souza¹

¹ *Laboratório de Nucleosídeos, Heterociclos e Carboidratos (LNHC), Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal Fluminense, Niterói.*

* *inacioyuri@id.uff.br*

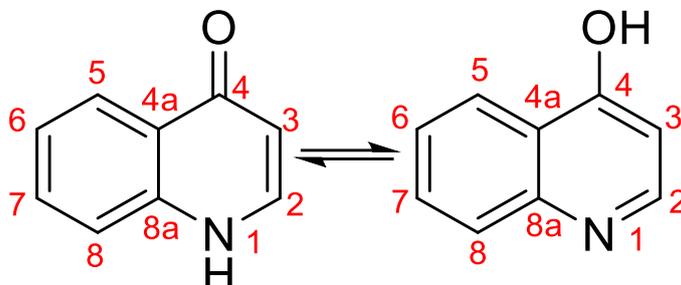
Palavras-Chave: Antiviral, 4-quinolona, AIDS

Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi descrito em 1983 como agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que continua sendo uma questão mundial de assistência à saúde. O HIV tem duas variantes conhecidas: o HIV-1, que causa infecções em todo o mundo, e o HIV-2, confinado principalmente à África Ocidental (SANTOS, FERREIRA, CAFFARENA, 2015). O vírus pode ser transmitido para outras pessoas por relações sexuais sem preservativos, pelo uso de seringas contaminadas, pelo uso de instrumentos cortantes não esterilizados, por transfusão de sangue contaminado e de mãe para filho durante a gestação, parto ou amamentação (transmissão vertical) (BRASIL, 2020). Pela sua incapacidade de autorreprodução, o HIV ataca os linfócitos T auxiliares CD4+ do sistema imunológico humano, responsável pela defesa do organismo contra infecções e doenças (CUNICO et al., 2008; GUIMARÃES, 2014). Depois de se multiplicar, o vírus pode romper essas células em busca de outros linfócitos para dar continuidade a infecção (BRASIL, 2020). A morte de tais células conduz à falta de coordenação do sistema imunológico e à sua progressiva inoperância, favorecendo o desenvolvimento de doenças oportunistas, complicações neurológicas e neoplasias que são, na maioria dos casos, responsáveis pelo alto índice de óbitos em portadores da doença (GUIMARÃES, 2014; DE SOUZA, DE ALMEIDA, 2003). Outro exemplo é o tratamento de infecções causadas por HIV-1, onde uma grande barreira na luta contra a AIDS é a mutação do vírus, que confere resistência contra os inibidores da transcriptase reversa. Por conta da alta taxa de mutação da RT, o surgimento de novas cepas resistentes de HIV é frequente (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010). Além disso, o HIV possui subtipos e pode ocorrer uma diversidade genômica, impossibilitando a eficácia nos tipos de tratamentos já descobertos (FELIZARDO et al., 2023). Apesar da alta potência que os medicamentos atuais oferecem, a falência terapêutica também ocorre, e as pesquisas de outros inibidores efetivos deste vírus se faz necessária. (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010).

As quinolonas são estruturas de grande interesse para o desenvolvimento de novos fármacos, pois são arcabouço presente em estruturas de muitas moléculas bioativas. Isto representa um ponto de partida atraente para o design de bibliotecas combinatórias. A relação entre a estrutura química e a atividade biológica de tais moléculas tem motivado a síntese de compostos com diferentes substituintes ligados à sua estrutura básica quinolônica (MELLA, et al, 2000). As 4-quinolonas são constituídas por um núcleo heterociclíco, no qual se tem a fusão de um anel benzênico com um anel piridônico, podendo ser representado por duas formas tautoméricas: a 4-hidroxiquinolina ou a 4-quinolona (Figura 1) (MUGNAINI, PASQUINI, CORELLI, 2009; ALDRED, KERNS, OSHEROFF, 2014).

Figura 1 – Estruturas tautoméricas da 4-quinolona.



Apesar de sua aplicação clínica como antibacterianos, as 4-quinolonas têm sido descritas em inúmeros trabalhos que descrevem atividades biológicas “não clássicas”. Dentre elas, destacam-se: atividades antifúngica, antiviral, antitumoral e antiparasitária (AHMED, DANESHTALAB, 2012). Estudos recentes mostram que estes derivados podem induzir a morte de células de câncer de mama e descrevem atividade antimicrobiana para vários compostos quinolônicos (MACHADO, 2023; MARTINS, 2022). O fato de as quinolonas interagirem com o cromossomo bacteriano suportou a hipótese de que poderiam se ligar aos ácidos nucleicos virais, dando início a investigação da atividade antiviral das quinolonas (MARTINS, 2014). Santos, F.C. (2009) sintetizou os derivados quinolônicos acilidrazonas **1**, **2** e **3** (Figura 2). Estes compostos foram testados *in vitro* quanto à sua atividade contra o HIV-1 e os resultados encontram-se na Tabela 1 (YONEDA et al., 2014).

Figura 2 – Estruturas dos derivados quinolônicos acilidrazonas **1**, **2** e **3**, com o núcleo 4-quinolônico em destaque.

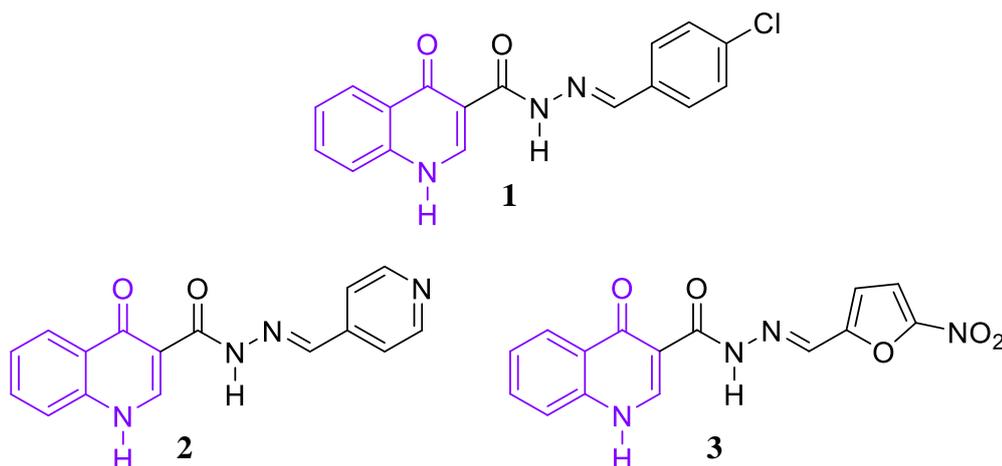


Tabela 1 – Resultados de testes de atividade antiviral *in vitro* dos derivados quinolônicos acilidrazonas **1**, **2** e **3** frente ao vírus HIV-1.

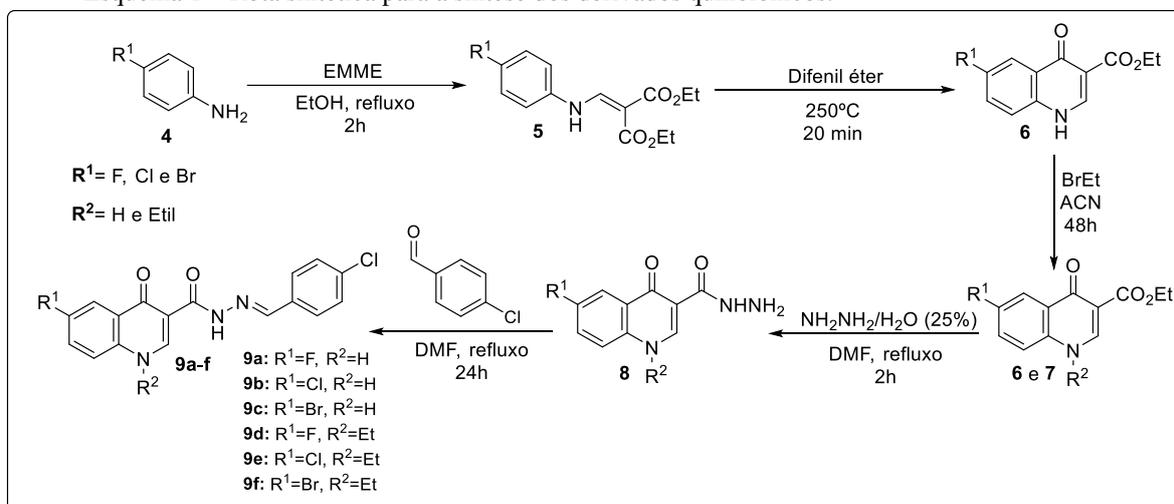
Composto	% de inibição (50µM)
1	99
2	10
3	40

A descoberta de novos fármacos pode ser desenvolvida a partir da modificação estrutural de compostos já existentes, com vantagens que vão desde a diminuição dos efeitos colaterais, à melhora do efeito desejado. A importância dessa descoberta contribui como uma possível alternativa para reduzir as altas taxas de cepas resistentes aos medicamentos já utilizados, como no caso do tratamento a infecções causadas pelo HIV-1. Além disso, a obtenção de novos fármacos pode servir de opções para o tratamento de diversas enfermidades, colaborando para o aumento da expectativa de vida das pessoas (NASCIUTTI, 2012). Este trabalho visa propor modificações estruturais do composto **1**, que se mostrou o mais ativo nos testes *in vitro* frente ao vírus HIV-1 (Tabela 1) e verificar como essas mudanças afetam a atividade antiviral destes novos compostos. Essas modificações serão realizadas nas posições 1 e 6 do núcleo quinolonico, que se mostram posições estratégicas para contribuir com a atividade antiviral em fármacos já existentes (RAMANATHAN et al., 2011).

Material e Métodos

Abaixo, no Esquema 1, é exibida a estratégia sintética que será empregada na síntese das substâncias em estudo.

Esquema 1 – Rota sintética para a síntese dos derivados quinolônicos.



Para a síntese dos acrilatos **5** as diferentes anilinas do tipo **4** reagiram com etoximetileno malonato de dietila (EMME) em etanol, sob refluxo. Assim, as substâncias **5** foram submetidas à reação de ciclização térmica em difenil éter, sob refluxo por 20 minutos, levando à obtenção das 4-quinolonas **6** (GOULD; JACOBS, 1939). Estes compostos foram alquilados com bromoetano para a obtenção das quinolonas etiladas do tipo **7**. Em seguida, as 4-quinolonas **6** e **7** foram submetidas à reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupo éster em C-3 para a formação das carbohidrazidas **8**. Estas, por sua vez, reagiram com p-clorobenzaldeído, sob catálise ácida, para a formação das acilidrazonas **9** desejadas (SANTOS, 2009). Os compostos sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por aferição do ponto de fusão, além de terem sido analisados por espectroscopia na região do infravermelho. As carbohidrazidas **8** e as acilidrazonas **9** tiveram suas estruturas determinadas por meio de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), utilizando o

espectrômetro Bruker Ascend 500 operando a 500 MHz. Em seguida, estes compostos serão enviados para avaliação de sua atividade frente ao vírus HIV-1.

Resultados e Discussão

Todos os compostos foram sintetizados, isolados e purificados, tendo sido obtidos com bons rendimentos. Estes produtos foram caracterizados por aferição de seus pontos de fusão, que se mostraram de acordo com os dados a literatura (Tabela 2). A análise destes compostos também foi realizada através de seus espectros de absorção na região do infravermelho, que também se mostraram de acordo com dados da literatura.

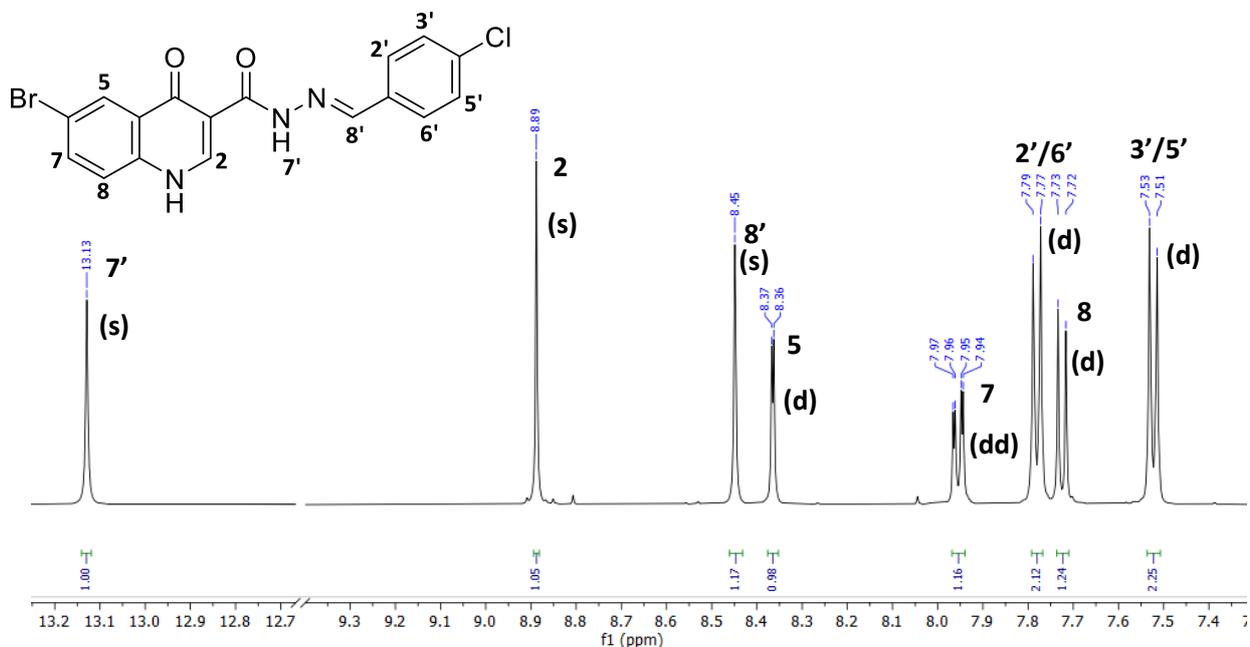
Tabela 2 – Rendimentos e pontos de fusão obtidos para os compostos sintetizados no trabalho.

Composto	R ¹	R ²	Rendimento (%)	P.F. experimental (°C)	P.F. literatura (°C)
5a	F	-	81	66-69	69-70
5b	Cl	-	92	80-81	81-82
5c	Br	-	90	98	98
6a	F	-	83	287-288	288-289
6b	Cl	-	92	>300	>300
6c	Br	-	85	296	296
7a	F	Et	91	290	293-295
7b	Cl	Et	85	291-292	288-289
7c	Br	Et	89	260	261-263
8a	F	H	81	>300	*
8b	Cl	H	85	>300	>300
8c	Br	H	88	>300	*
8d	F	Et	87	>300	*
8e	Cl	Et	82	>300	>300
8f	Br	Et	80	>300	*
9a	F	H	76	>300	*
9b	Cl	H	85	>300	>300
9c	Br	H	71	>300	*
9d	F	Et	90	282	*
9e	Cl	Et	76	>300	>300
9f	Br	Et	71	>300	*

*Substâncias inéditas

As estruturas das carbohidrazidas **8** e das acilidrazonas **9** foram confirmadas por meio de análise dos seus espectros de RMN de ¹H. Para exemplificar, a Figura 3 apresenta o espectro do composto **9f**. As estruturas dos compostos serão confirmadas também por RMN de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução.

Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H (500,00 MHz) da substância **9f** (solvente $\text{DMSO}-d_6$).



Conclusões

A partir da metodologia utilizada, foram obtidos os seis derivados acilidrazonas **9a-f**, que tiveram suas estruturas determinadas por técnicas instrumentais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), por espectroscopia na região do infravermelho (IV). Estas substâncias estão tendo sua atividade biológica avaliada frente ao vírus HIV-1, e espera-se verificar a influência dos diferentes substituintes R^1 e R^2 na inibição da replicação do vírus.

Agradecimentos

CNPq, PPGQ-UFF, PROAP-UFF, CAPES, FAPERJ CNE E-26/201.057/2021 (260306)

Referências

- AHMED, A.; DANESHTALAB, M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 52-72, 2012.
- ALDRED, K. J.; KERNS, R. J.; OSHEROFF, N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574, 2014.
- DE SOUZA, M. V. N.; DE ALMEIDA, M. V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova*, 26(3), 366-372, 2003.
- CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; JUNIOR, W. T. V. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, 31(8), 2111-2117, 2008.
- FELIZARDO, B. da S.; CARNEIRO, P. P. F.; NUNES, N. P.; DE CASTRO, Y. L.; DE OLIVEIRA, M. A. S. Tratamento Farmacológico de HIV/AIDS No Brasil e Perspectivas Terapêuticas. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 35-43, 2023.
- FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Química Nova*, 33(8), 1743-1755, 2010.



GOULD, R. G; JACOBS, W. A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6- Benzoquinolines. **Journal Of The American Chemical Society**, 61(10), 2890-2895, 1939.

GUIMARÃES, M. C. **Planejamento computacional de compostos anti-HIV-1 com múltiplos alvos**. 2014. 120 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2014.

MACHADO, T. R; FARO, L. V.; MELLO, A. L. do N.; SILVA, D. de O.; ABRAHIM-VIEIRA, B. de A.; JUNIOR, C. S. V.; SOLA-PENNA, M.; BOECHAT, F. da C. S.; DE SOUZA, M. C.; ZANCAN, P.; DE SOUZA, M. C. B. V.; DE SOUZA, A. M. T. 4-oxoquinoline-3-carboxamide acyclonucleoside phosphonates hybrids: Human MCF-7 breast cancer cell death induction by oxidative stress-promoting and in silico ADMET studies. **Journal of Molecular Structure**, 1276, 134542, 2023.

MARTINS, F. J.; SAGRILLO, F. S.; MEDEIROS, R. J. V.; DE SOUZA, A. G.; COSTA, A. R. P.; NOVAIS, J. S.; MICELI, L. A.; CAMPOS, V.; FIGUEIREDO, A. M. S.; CUNHA, A. C.; DE SOUZA, A.; RATCLIFFE, N.; BOECHAT, F. da C. S.; DE SOUZA, M. C.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C. Evaluation of Biological Activities of Quinone-4-oxoquinoline Derivatives against Pathogens of Clinical Importance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, 22(12), 973-991, 2022.

MARTINS, S. **Quinolonas em Química Medicinal**. 2014. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Portugal, 2014.

MELLA, S. M.; ACUÑA, G. L.; MUÑOZ, M. Q.; PEREZ, C. C.; LABARCA, J. L.; GONZALEZ, G. R.; BELLO, H. T.; DOMINGUEZ, M. Y.; ZEMELMAN, R. Z. Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, 17(1), 53-66, 2000.

MUGNAINI, C.; PASQUINI, S.; CORELLI, F. The 4-quinolone-3-carboxylic acid motif as a multivalent scaffold in medicinal chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, 16(14), 1747- 1767, 2009.

NASCIUTTI, P. R. **Desenvolvimento de novos fármacos**. 2012. 33 f. Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

RAMANATHAN, S.; MATHIAS, A. A.; GERMAN, P.; KEARNEY, B. P. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of the HIV Integrase Inhibitor Elvitegravir. **Clinical Pharmacokinetics**, 50(4), 229-244, 2011.

SANTOS, F. C.; **Quinolonas: Provas de Versatilidades Sintética e Biológica**. 2009. 130f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2009.

SANTOS, L. H.; FERREIRA, R. S.; CAFFARENA, E. R. Computational drug design strategies applied to the modelling of human immunodeficiency vírus-1 reverse transcriptase inhibitors. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, 110(7), 847-864, 2015.

YONEDA, J. D.; ALBUQUERQUE, M. G.; LEAL, K. Z.; SANTOS, F. da C.; BATALHA, P. N.; BROZEGUINI, L.; SEIDL, P. R.; DE ALENCASTRO, R. B; CUNHA, A. C.; DE SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, V. F.; GIONGO, V. A.; CIRNE-SANTOS, C.; PAIXÃO, I. C. P. Docking of anti-HIV-1 oxoquinoline-acylhydrazone derivatives as potential HSV-1 DNA polymerase inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, 1074, 263-270, 2014.