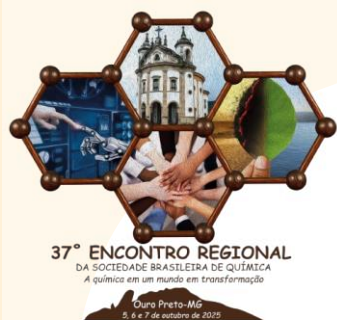




HÍBRIDOS MOLECULARES HIDRAZIDA-TRIAZOL, PROCESSO PARA OBTENÇÃO E USO COMO AGENTES ANTIVIRAIS

Laiane S. M. Tavares (G),¹ Vanessa S. Gontijo (PQ),^{1*} Jordana G. A. C. dos Reis (PQ),² Erik Vinicius de S. Reis (PG),² Thaís de F. S. Moraes (PQ),² Felipe A. Clarindo (PG),² Patrícia D. Fernandes (PQ),³ Patrícia R. de C. França (PQ),³ Isabella A. Guedes (PQ),⁴ Laurent E. Dardenne (PQ),⁴ Claudio Viegas Junior (PQ),¹

laiane.tavares@sou.unifal-mg.edu.br; vanessagontijo@yahoo.com.br

¹Universidade Federal de Alfenas, Instituto de Química, PeQuiM- Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal, Brasil, UNIFAL; ² Universidade Federal de Minas Gerais, Laboratório de Vírus, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG; ³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Farmacologia da Dor Inflamação, Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ; ⁴ Laboratório Nacional de Computação Científica, Grupo de Modelagem Molecular em Sistemas Biológicos, LNCC.

RESUMO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 evidenciou a necessidade urgente de desenvolvimento de novos agentes antivirais, especialmente para países em desenvolvimento, onde o acesso a medicamentos como remdesivir, molnupiravir e paxlovid é limitado. Neste contexto, a combinação de núcleos hidrazida e 1,2,3-triazol, conhecidos por sua ampla gama de atividades biológicas, surge como uma estratégia promissora na descoberta de novos fármacos. Este trabalho descreve o desenvolvimento de uma nova classe de híbridos moleculares hidrazida-triazol, obtidos através de reações do tipo *click*. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto à sua atividade antiviral contra SARS-CoV-2, apresentando resultados expressivos, com valores de IC₅₀ significativamente inferiores aos dos antivirais atualmente disponíveis no mercado. A presente tecnologia encontra-se protegida por patente (BR 10 2024 022922 3), representando uma abordagem inovadora e promissora na busca por novos agentes antivirais.

Palavras-chave: Covid-19, Antivirais, SARS-CoV-2, hidrazida-triazol.

Introdução

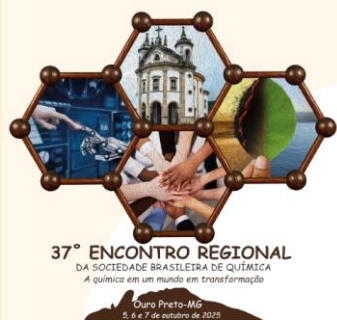
As infecções virais representam um desafio constante para a saúde pública global, sendo responsáveis por elevada morbimortalidade em diferentes contextos. Em 2019, a emergência do SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, resultou em uma das maiores emergências de saúde pública do século XXI, caracterizada por elevada taxa de transmissão e risco de evolução para quadros graves, especialmente em indivíduos com comorbidades. Apesar dos esforços na busca por terapias eficazes, os antivirais disponíveis, como remdesivir, molnupiravir e paxlovid, apresentam limitações associadas à eficácia, ao elevado custo e à necessidade de condições específicas de administração, o que dificulta o acesso principalmente em países em desenvolvimento. Nesse cenário, torna-se fundamental a busca por novos agentes antivirais que sejam eficazes, acessíveis e de fácil obtenção. A estratégia de desenvolvimento de híbridos moleculares, que combina diferentes farmacóforos em uma única estrutura, tem se mostrado promissora na descoberta de novos fármacos e candidatos a fármacos. Neste contexto, os núcleos hidrazida e os anéis heterocíclicos 1,2,3-triazólicos têm sido amplamente explorados por suas diversas

propriedades farmacológicas, incluindo atividades antimicrobiana, antiparasitária e antiviral, além de contribuírem para a modulação de parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos. Apesar dos avanços, poucos trabalhos relatam a integração sinérgica dessas duas funcionalidades na mesma molécula visando a atividade antiviral. Neste contexto, o presente trabalho descreve o desenvolvimento de uma nova classe de híbridos moleculares contendo núcleos hidrazida e 1,2,3-triazol, obtidos por metodologia sintética eficiente baseada na reação de *click chemistry*, com o objetivo de avaliar seu potencial como agentes antivirais, especialmente contra o SARS-CoV-2.

Experimental

Obtenção do composto-líder PQM-208 e avaliação farmacológica

A obtenção do composto PQM-208 foi realizada em seis etapas sintéticas, conforme representado na Figura 1. A estrutura química e pureza do composto foram confirmadas por métodos espectrométricos e espectroscópicos. O composto foi submetido a avaliação quanto a sua atividade antiviral frente ao SARS-CoV-2. A citotoxicidade foi determinada em células Vero CCL-81 e HEK293, cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal



bovino. As células foram incubadas com diferentes concentrações do composto diluído em DMSO ($\leq 0,5\%$) por 48 horas, e a viabilidade celular foi determinada utilizando o reagente alamarBlue. A atividade antiviral foi avaliada por ensaio pós-absorção, utilizando o vírus SARS-CoV-2. As células foram infectadas com uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,01 e tratadas com o composto em meio DMEM 1% SFB. Após 48 horas de incubação, os sobrenadantes foram coletados e a carga viral determinada por ensaio de formação de placas.

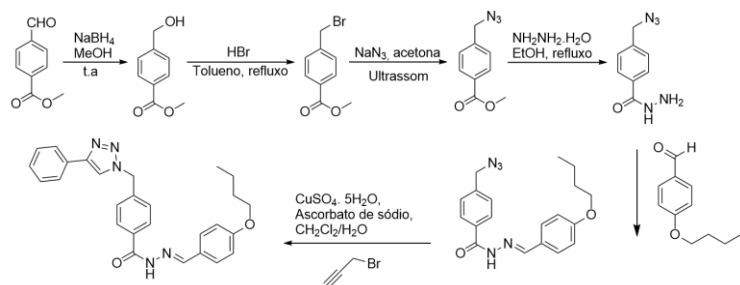


Figura 1: Rota sintética de obtenção do composto PQM-208.

Resultados e Discussão

O composto PQM-208 foi obtido como um sólido branco, com rendimento global de 70%. A estrutura química foi confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e espectrometria de massas. Nos ensaios biológicos, PQM-208 apresentou baixa citotoxicidade, mantendo viabilidade celular (Figura 2) superior a 90% nas linhagens celulares Vero CCL-81 e HEK293. Em testes frente ao SARS-CoV-2, o composto demonstrou atividade antiviral (Figura 3) potente e dose-dependente, com valor de IC_{50} de 0,573 nM, desempenho muito superior aos antivirais de referência, remdesivir ($\text{IC}_{50} = 11,41 \mu\text{M}$) e nafamostatato ($\text{IC}_{50} = 13,88 \mu\text{M}$). Esses resultados confirmam o elevado potencial do PQM-208 como candidato antiviral, reunindo alta eficácia e baixa toxicidade, parâmetros fundamentais no desenvolvimento de novos fármacos.

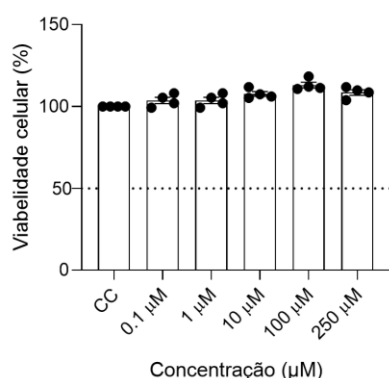


Figura 2: Viabilidade celular de células Vero CCL-81 frente a

diferentes concentrações do composto PQM-208.

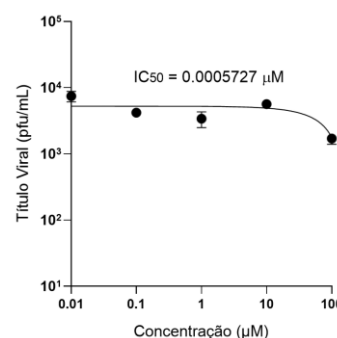


Figura 3: Atividade antiviral do composto PQM-208 contra o SARS-CoV-2 em células Vero CCL-8.

Conclusão

O derivado hidrazido-triazol (*E*)-4-((-4-feniltriazol-1-il)metil)-*N*-(4-butoxibenzilideno)benzoidrazida (PQM-208), foi obtido com 70% de rendimento global numa rota sintética de 6 etapas. A avaliação farmacológica in vitro revelou sua baixa citotoxicidade e potente atividade antiviral frente ao SARS-CoV-2, com CI_{50} de 0,573 nM, demonstrando potência significativamente superior aos antivirais de referência. Estes resultados sugerem que PQM-208 é um candidato promissor para o desenvolvimento de novos agentes antivirais, contribuindo para a busca por alternativas terapêuticas no enfrentamento de infecções virais. Estudos in vivo estão em andamento para avaliar sua atividade anti-inflamatória em modelo de inflamação pulmonar aguda induzida por SARS-COV-2.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG; Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos em Medicamentos - INCT-INOVAR pelo suporte financeiro, infraestrutura e bolsas de estudo.

Referências

- Xiao, Y.-Q., Long, J., Zhang, S.-S., Zhu, Y.-Y., & Gu, S.-X. Non-peptidic inhibitors targeting SARS-CoV-2 main protease: A review. *Bioorganic Chemistry*, 147, 107380. 2024.
- Geetha, D. V., Sharath, C. L., Shivakumar, B. N., Chandini, K. M., & Balakrishna, K. Novel series of hydrazones carrying pyrazole and triazole moiety: Synthesis, structural elucidation, quantum computational studies and antiviral activity against SARS-Cov-2. *Journal of Molecular Structure*, 1317, 2024.