

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIVIRAL DAS MOLÉCULAS DA CLASSE DA 4-TIAZOLIDINONA FRENTE A DIVERSOS VÍRUS DE IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA

CLARISSA CAETANO DE CASTRO¹; DÉBORA SCOPEL E SILVA²; ADRIANA MACHADO DAS NEVES³; VALÉRIA DIAS DE OLIVEIRA BAREÑO³; WILSON CUNICO³; SILVIA DE OLIVEIRA HUBNER⁴

¹Universidade Federal de Pelotas; clarissac.decastro@gmail.com.

²Universidade Federal de Pelotas scopeldebora@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas

⁴Universidade Federal de Pelota; sohubner@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Várias pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos antivirais têm sido realizadas visando à inibição do ciclo replicativo viral e, assim, servir como modelos para novas drogas. Para isso, princípios ativos mais eficazes e menos tóxicos estão sendo obtidos através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas (LIMA, 2005).

Dentro desse contexto, as substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta aplicação no campo medicinal, visto que a maioria dos fármacos em uso clínico apresentam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico.

As 4-tiazolidinonas representam um importante grupo de substâncias heterocíclicas, estas apresentam em sua estrutura um anel de 5 membros com um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (CUNICO et al., 2008). As variações da 4-tiazolidinona são obtidas através de alterações nos sítios de substituição nas posições 2, 3 e 5 do anel, o que leva a um grande número de análogos estruturais que promove modificações físico-químicas e estruturais (lipofílicos, eletrônicos, polares e estéricos) das moléculas (LIESEN et al., 2008).

Esta classe de compostos é de grande interesse científico devido às suas propriedades químicas e atividades biológicas, tais como: antibacteriana e antifúngica (EL-GABY et al., 2009), antiviral (RAWAL et al., 2005), anti-inflamatória e analgésica (ELEFTHRIOU et al., 2012), antitumoral (GUDUDURU et al., 2004), anticonvulsivante e antipsicótica (KAUR et al., 2010). Compostos sintetizados a partir da 4-tiazolidinona, como: ralitolina (anticonvulsivo), etozolina (anti-hipertensivo), pioglitazona (hipoglicemia) e tiazolidomicina (atividade contra espécies *Streptomyces*) já são comercializados (TRIPATHI et al., 2014).

Neste sentido, este trabalho teve por objetivo determinar a atividade antiviral das moléculas 2-picolilamina e 2-aminoetilpiperidina de origem sintética derivadas da classe da 4-tiazolidinona frente ao vírus da cinomose canina (CDV), vírus da parvovirose canina tipo 2 (CPV-2), calicivírus felino (FCV), herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1), herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1), adenovírus canino tipo 2 (CAV-2), vírus da influenza equina (EIV), arterite viral equina (EAV) coronavírus canino (CCoV) e vírus da diarreia viral bovina (BVDV).

2. METODOLOGIA

As moléculas 2-picolilamina e 2-aminoetilpiperidina derivadas da classe da 4-tiazolidinona foram produzidas no Laboratório de Química Aplicada a Bioativos da UFPel. As moléculas foram divididas em dois grupos de cinco compostos e

identificadas como Vs (V19, V20, V23, V28 e V29) as derivadas da 2-picolilamina e AKs (AK11, AK16, AK17, AK18 e AK20) as derivadas da 2-aminoetilpiperidina. As Vs foram sintetizadas de acordo com BOSENBECKER et al. (2014) e as AKs foram produzidas conforme KUNZLER et al. (2013).

As atividades antivirais foram avaliadas por meio de crescimento e titulação viral na presença e na ausência das moléculas comparando a diferença entre os títulos. As titulações foram realizadas conforme descrito por BEHRENS e KÄRBER (1935) em microplacas de 96 cavidades, utilizando células das linhagens MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*), CRFK (*Crandell Rees Feline Kidney*), RK13 (*Rabbit kidney*) e MDBK (*Madin-Darby bovine kidney*). Os testes foram realizados em triplicata, as leituras foram feitas em 72h e os títulos virais foram expressos pelo percentual de inibição viral (PI) que foi calculado pela fórmula: $PI = [1 - (T \text{ antilogarítimo} / C \text{ antilogarítimo})] \times 100$ (NISHIMURA et al., 1977). Anteriormente à pesquisa de atividade antiviral, ensaios de citotoxicidade foram realizados nas células citadas para a determinação das concentrações não citotóxicas das 4-tiazolidinonas (CASTRO et al., 2013).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As titulações demonstraram que a presença das moléculas AK11, AK18, V19, V23 e V29 não tiveram efeitos significativos sobre a produção de partículas virais do CAV-2, CDV, FHV-1, CCoV e BoHV-1 quando comparadas com o controle. No entanto, ocorreu inibição na multiplicação das partículas virais na presença das moléculas AK16, AK17, V20, V28 e V29 sobre o EAV, FCV, CPV-2, EIV e/ou BVDV.

Os PI do EAV, FCV e CPV-2 foram de 96,9%, 90,1% e 90,1% na presença da molécula AK16, nesta ordem. A AK17 inibiu 90,1% o EAV, o CPV-2 e o EIV foram inibidos 94,4% pelas moléculas V29 e V28, respectivamente. Já o BVDV teve PI de 78% pelas V20 e V28. Os resultados demonstraram que AK16 foi a molécula mais abrangente (EAV, FCV, CPV-2), seguida da V28 (EIV e BVDV). O EAV foi inibido pelas moléculas derivadas da 2-aminoetilpiperidina (AK16 e AK17), o CPV-2 foi inibido por moléculas derivadas das duas classes (AK16 e V29) e o BVDV foi inibido pelas moléculas derivadas da 2-picolilamina (V28 e V29).

LIESEN et al. (2008) descreveram que moléculas derivadas da 4-tiazolidinona contendo análogos, no C-2, do grupo 2', 6'-di-halofenil possuem ação inibidora sobre a enzima transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1. LEMM et al. (2010) relataram que o composto BMS-824 (derivado da tiazolidinona) com o radical fenilacetamida no C-5, possui atuação sobre a proteína NS5A do vírus da hepatite C. NITSCHKE et al. (2013) evidenciaram a inibição da protease do vírus da dengue pela adição, no C-3, do grupo 5-arilideno-tiazolidinona. Recentemente, JADAV et al. (2015) citam a ação da molécula arilalquilideno-tiazolidinona, no C-1 ou 3, sobre a protease nsp2 do vírus chikungunya.

Com isso, acreditamos que os nossos compostos que apresentaram atividades antivirais, também, possam interagir com alguma proteína ou enzima das partículas virais analisadas. Novos estudos serão realizados para elucidar o mecanismo de ação antiviral de cada molécula sobre o vírus que atuou.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que as moléculas AK16, AK17, V20, V28 e V29 possuem atividade antiviral contra o EAV, FCV, CPV-2, EIV e/ou NADL. Não foram detectadas atividades contra o CAV-2, CDV, FHV-1, CCoV e BoHV-1. Mais estudos serão realizados na busca para determinar o mecanismo de ação das moléculas 2-picolilamina e 2-aminoetilpiperidina da classe da 4-tiazolidinona sobre os vírus testados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEHRENS, B.; KÄRBER, C. Wie sind reichenversuche fur biologische auswertungen am zweckmassigsten anzwordnen? **Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v.177, n.2-4, p.379-388, 1935.

BOSENBECKER, J.; BAREÑO, V.D.O.; DIFABIO, R.; VASCONCELLOS, F.A.; DUTRA, F.S.P.; OLIVEIRA, P.S.; BARSCHAK, A.G.; STEFANELLO, F.M.; CUNICO, W. Synthesis and Antioxidant Activity of 3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,3-thiazinan(thiazolidin)-4-ones. **Journal of Biochemical Molecular Toxicology**, v. 28, n. 9, p.425-432, 2014.

CASTRO, C.C.; SILVA, D.S.; GOUVÊA, D.P.; KUNZLER, A.; CUNICO, W.; HUBNER, S.O. Atividade citotóxica de tiazolidinonas em diferentes linhagens celulares. In: **XV Encontro de Pós-Graduação**, Pelotas, 2013, Anais do XV Encontro de Pós-Graduação, Pelotas: Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, 2013.

CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; VELLASCO JUNIOR, W.T. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, U.S.A., v.5, p.336-344, 2008.

ELEFThERIOU, P.; GERONIKAKI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; VICINI, P.; FILZ, O.; FILIMONOV, D.; D, POROIKOV, V.; CHAUDHAERY, S.S.; ROY, K.K.; SAXENA, A.K. Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-aryliden-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 111-124, 2012.

EL-GABY, M.S.A.; EL-HAG ALI, G.A.M.; EL-MAGHRABY, A.A.; ABD EL-RAHMAN, M.T.; HELAL, M.H.M. Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones and 4,4' -bis (2-thioxo-4-thiazolidinone-3-yl) diphenylsulfones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4148-4152, 2009.

GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, J.T.; MILLER, D.D. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 21, p. 5289-5293, 2004.

JADAV, S.S.; SINHA, B.N.; HILGENFELD, R.; PASTORINO, B.; LAMBALLERIE, X.; JAYAPRAKASH, V. Thiazolidone derivatives as inhibitors of chikungunya virus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 172-178, 2015.

KAUR, H.; KUMAR, S.; VISHWAKARMA, P.; SHARMA, M.; SAXENA, K.K.; KUMAR, A. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinonyl/thiazolidinonylcarbazoles.

European Journal of Medicinal Chemistry, v. 45, n. 7, p. 2777-2783, 2010.

KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P.D.; NEVES, A.M.; PEREIRA, C.M.P.; MARQUES, G.H.; NASCENTE, P.S.; FERNANDES, M.H.V.; HÜBNER, S.O.; CUNICO, W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 74-80, 2013.

LEMM, J.A.; O'BOYLE, D.; LIU, M.; NOWER, P.T.; COLONNO, R.; DESHPANDE, M.S.; SNYDER, L.B.; MARTIN, S.W.; LAURENT, D.R.; SERRANO-WU, M.H.; ROMINE, J.L.; MEANWELL, N.A.; GAO, M. Identification of Hepatitis C Virus NS5A Inhibitors. **Journal of Virology**, v. 84, p. 482-491, 2010.

LIESEN, A. P.; AQUINO, T. M.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES, A. J. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinona. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 369-376, 2008.

LIMA, M.S. **Síntese, caracterização e estudo termoanalítico de novas imidazolidinas 2,4-diona e 2-tioxo-4-ona**. 2005. 98f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

NISHIMURA, T., TOKU, H., FUKUYASU, H. Antiviral activity of amidinohydrazone of alkoxyphenyl-substituted carbonyl compounds against influenza virus in eggs and in mice. **Kitasato Archives of Experimental Medicine XII Antiviral compounds**. v. 50, p. 39-46, 1977.

NITSCHKE, C.; SCHREIER, V.N.; BEHNAM, M.A.M.; KUMAR, A.; BARTENSCHLAGER, R.; KLEIN, C.D. Thiazolidinone-peptide hybrids as dengue virus protease inhibitors with antiviral activity in cell culture. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 8389-8403, 2013.

RAWAL, R.K.; SOLOMON, V.R.; PRABHAKAR, Y.S.; KATTI, S.B.; CLERCQ, E. Synthesis and QSAR studies on thiazolidinones as anti-hiv agentes. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 8, n. 5, p. 439-443, 2005.

TRIPATHI, A.C.; GUPTA, S.J.; FATIMA, G.N.; SONAR, P.K.; VERMA, A.; SARAF, S.K. 4-Thiazolidinones: The advances continue. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52-77, 2014.