



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020024253-9 A2



(22) Data do Depósito: 27/11/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 07/06/2022

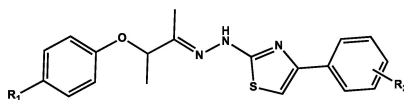
(54) **Título:** DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS

(51) **Int. Cl.:** C07D 277/50; A61P 31/12.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** ANA CRISTINA LIMA LEITE; PAULO ANDRÉ TEIXEIRA DE MORAES GOMES; LUIZ ALBERTO BARROS FREITAS; LUCIANA RABELO PESSOA DE SIQUEIRA; LINDOMAR JOSÉ PENNA.

(57) **Resumo:** DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS. A presente invenção se refere a moléculas ativas frente ao Zika vírus (ZIKV). Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol úteis no tratamento da infecção causada pelo ZIKV. Os testes em modelos experimentais in vitro permitiram observar que houve uma redução significativa do título do ZIKV inibição e os compostos apresentaram percentuais de inibição que variaram de 94,94% a 99,92%. Esses resultados em modelos experimentais in vitro colocam os derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol como candidatos a novos agentes para o tratamento da infecção causada pelo ZIKV.



DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS

[0001] A presente invenção se refere a moléculas ativas frente ao Zika vírus (ZIKV). Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol úteis no tratamento da infecção causada pelo ZIKV.

[0002] O ZIKV é um vírus de RNA fita simples que pertence à família Flaviviridae e gênero Flavivirus. O vírus contém 10.794 nucleotídeos que codificam 3.419 aminoácidos. Também fazem parte desta família o vírus da febre amarela (YFV), dengue (DENV), encefalite japonesa (JEV) e vírus do oeste do Nilo (WNV) (Fauci; Morens, 2016).

[0003] O ZIKV foi isolado pela primeira vez na Floresta Zika, em Uganda, em 1947 em um macaco Rhesus (Pastula *et al.*, 2016). Em 1954, houve o primeiro isolamento desse vírus em humano. O ZIKV é considerado uma infecção emergente, com diagnóstico clínico e sorológico difícil em regiões endêmicas para dengue (Nhan *et al.*, 2014; Patiño-Barbosa *et al.*, 2015; Yasri; Wiwanitkit, 2015). O vírus já foi isolado em várias espécies de *Aedes sp.*, como *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. vitattus*, *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, sendo esse último encontrado em algumas regiões não tropicais (Nhan *et al.*, 2014).

[0004] Antes de 2007, havia alguns relatos de infecções isoladas ou pequenos surtos por ZIKV, porém, foi após 2007 que se iniciou notificações de grandes surtos, como o ocorrido na ilha Yap, pertencente a Micronésia, com 7500 habitantes na época. Nenhuma morte ou internação foi relatada, mas estudos comprovaram que 73% da população com idade superior a 30 anos havia sido infectada (Faye *et al.*, 2014; Nhan *et al.*, 2014).

[0005] Em 2013 e 2014, novos surtos foram relatados na Polinésia Francesa, e 11% da população apresentaram casos clínicos de infecção por ZIKV e o principal vetor identificado foi o *A. aegypti* (Faye *et al.*, 2014; Fonseca *et al.*, 2014; Nhan *et*

al., 2014). Em 2014 e 2015, esse vírus passou a ser notificado nas Américas, em casos confirmados na Ilha de Páscoa, no Chile e, mais recentemente no Brasil (Patiño-Barbosa *et al.*, 2015).

[0006] Segundo Faye *et al.* (2014), houve duas introduções independentes do vírus, com duas distintas linhagem circulando na África e uma terceira linhagem formada por cepas encontradas na Micronésia e Malásia. Esse estudo sugeriu uma taxa de substituição de nucleotídeos de $7,74 \times 10^{-4}$ por ano, com um ancestral comum mais recente ao ZIKV há 325 anos.

[0007] A infecção por ZIKV tem características similares a outras infecções arbovirais, apresentando características muito próximas ao quadro sintomatológico da Dengue e outras doenças tropicais. A manifestação clínica de conjuntivite não purulenta presente nas infecções por Zika é a única diferença apresentada entre as duas enfermidades, e foi observada em 55% dos casos durante o surto na Ilha Yap. Existem relatos de transmissão de forma atípica para esse vírus, como a transmissão por contato sexual, transplacentária e por transfusão de sangue. Na Polinésia Francesa, observou uma prevalência do vírus em 2,8% dos doadores de sangue, todos assintomáticos. Já foi reportada também, a presença desse vírus em saliva e urina de humanos contaminados (Fonseca *et al.*, 2014; Musso *et al.*, 2015; Nhan *et al.*, 2014; Patiño-Barbosa *et al.*, 2015; Yasri; Wiwanitkit, 2015).

[0008] Em 2013, um caso diagnosticado como Síndrome de Guillain-Barre foi relacionado com infecção por ZIKV e DENV em uma mulher de 40 anos na Polinésia Francesa (Oehler *et al.*, 2014). O primeiro relato no Brasil ocorreu no início do ano, em um paciente na cidade de Natal, RN. Em março, vários pacientes que apresentaram quadros clínicos similar a DENV, obtiveram resultado de exame sorológico negativo para DENV e Chikungunya (CHIKV). Após análise por qRT-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real), foi confirmado infecção por ZIKV (Zanluca *et al.*, 2015)

[0009] O recente relato de uma possível associação entre a infecção pelo ZIKV e uma epidemia de microcefalia entre os recém-nascidos no Brasil tem atraído a

atenção global (Schuler-Faccini *et al.*, 2016; Chan *et al.* 2016). A rápida disseminação do ZIKV além da África e Ásia para as Américas e Europa, além do potencialmente surto de "síndrome de Zika congênita" levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar a epidemia de ZIKV como uma emergência global de saúde pública em 1 de Fevereiro de 2016 (WHO, 2016).

[0010] O grande impacto global, social e econômico, devido à morbidade e mortalidade associada a doenças causadas por flavivírus (como o ZIKV) exige urgentemente intervenções terapêuticas eficazes. Não existe atualmente qualquer terapia antiviral específica disponível para o tratamento eficaz de infecções clínicas por qualquer um dos *Flaviviridae* (Kok, 2016), sendo realizado apenas tratamento de suporte nos casos mais graves (Nhan *et al.*, 2014). O desenvolvimento de vacinas mais eficazes e agentes antivirais para a prevenção e tratamento da maioria das infecções por flavivírus continua sendo uma prioridade na saúde pública (Kok, 2016).

[0011] O planejamento das moléculas obtidas nesse trabalho foi feito partindo dos trabalhos de Jadav *et al.* (2015) e Micewicz *et al.* (2018). Em 2015, Jadav e colaboradores sintetizaram uma série de compostos contendo um núcleo tiazol ativos contra o vírus da Dengue 2, que pertence à família dos Flavivírus, a mesma do ZIKV (Figura 1). Em 2018, Micewicz e colaboradores forneceram orientações gerais para o planejamento dos inibidores do ZIKV, no qual devem conter um conjunto de 3 anéis aromáticos ou alifáticos na configuração *para* ou *meta* e com ou sem modificações adicionais. Considerando essas duas informações, foi planejada a síntese de inéditos compostos contendo três anéis, sendo um deles o núcleo tiazol.

[0012] O grupo ligante e os substituintes em R₁ (bromo e flúor) foram escolhidos com base em uma triagem anterior feita com mais de 50 compostos do banco de dados do LpQM (P. A. T. M. Gomes, dados não publicados). Com a presença dos substituintes halogenados na porção ariloxi, é possível avaliar a contribuição da densidade eletrônica na atividade biológica das moléculas. Substituintes halogenados possibilitam, ainda, a melhoria da absorção oral, da permeabilidade,

da estabilidade metabólica e química, e a formação de ligação com o alvo farmacológico, contribuindo para a estabilidade da ligação fármaco-receptor (Hernandes *et al.*, 2010).

[0013] O processo de obtenção dos novos derivados hidrazil-tiazóis ocorreu através da reação de condensação com quantidades equimolares de ariloxitossemicarbonas substituídas por bromo ou flúor na posição R1 na presença de solventes, tais como acetona e isopropanol, em temperatura ambiente ou superior ao ponto de fusão dos reagentes. A Figura 2 apresenta a estrutura geral dos compostos obtidos.

[0014] Foram realizadas etapas de síntese, purificação e elucidação estrutural de novos compostos ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol acompanhados por ensaios *in vitro* visando à avaliação de suas atividades antivirais frente ao ZIKV.

[0015] Esse procedimento permite obter os compostos reivindicados, através de reações de condensação do grupo hidrazil-tiazol. Estes derivados são quimicamente denominados: (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-feniltiazol (DLT-1A); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-*p*-toluil)tiazol (DLT-1B); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-metoxifenil)tiazol (DLT-1C); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-nitrofenil)tiazol (DLT-1E); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-fluorofenil)tiazol (DLT-1F); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-clorofenil)tiazol (DLT-1G); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(2-nafil)tiazol (DLT-1H); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-bromofenil)tiazol (DLT-1I); (E)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(1,1-difenil)tiazol (DLT-1J); (E)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-feniltiazol (DLT-2A); (E)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-*p*-toluil)tiazol (DLT-2B); (E)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-metoxifenil)tiazol (DLT-2C); (E)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-nitrofenil)tiazol (DLT-2E); (E)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-fluorofenil)tiazol

(DLT-2F); (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-clorofenil)tiazol (DLT-2G); (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(2-nafil)tiazol (DLT-2H); (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-bromofenil)tiazol (DLT-2I); (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(1,1-difenil)tiazol (DLT-2J).

[0016] Elucidação dos novos derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol (DLT): (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-feniltiazol (DLT-1A). $C_{19}H_{18}BrN_3OS$; 416,33 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.4 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.8 (s, 3H, CH_3), 4.9 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 5.8 (s largo, 1H, NH), 6.9 (m, 2H, ArH), 7.3 (m, 4H, ArH), 7.8 (m, 4H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.6 (CH_3), 18.5 (CH_3), 76.7 (CH), 103.9 (CH, tiazol), 112.3 (C-Br, Ar), 118.0 (CH, Ar), 118.0 (CH, Ar), 125.5 (CH, Ar), 125.5 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 132.1 (C, Ar), 134.5 (C, tiazol), 150.3 (C=N), 156.6 (C-Ar), 169.5 (S-C=N).

[0017] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-*p*-toluil)tiazol (DLT-1B). $C_{20}H_{20}BrN_3OS$; 430,36 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, 3H, J 6.8 Hz, CH_3), 1.89 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.97 (q, 1H, J 6.4 Hz, CHO), 6.94 (d, 2H, ArH), 7.2 (m, 3H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH), 7.72 (d, 2H, ArH), 10.42 (s largo, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH_3), 18.54 (CH_3), 20.77 (CH_3), 76.72 (CH), 103.37 (CH, tiazol), 112.41 (C-Br, Ar), 118.01 (CH, Ar), 118.01 (CH, Ar), 125.52 (CH, Ar), 125.52 (CH, Ar), 129.17 (CH, Ar), 129.17 (C, Ar), 131.62 (C, Ar), 132.11 (C, Ar), 136.92 (CH, Ar), 136.92 (CH, Ar), 149.69 (C, tiazol), 150.62 (C=N), 156.67 (C-O, Ar), 169.45 (S-C=N).

[0018] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-metoxifenil)tiazol (DLT-1C). $C_{20}H_{20}BrN_3O_2S$; 426,36 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, 3H, J 6.8 Hz, CH_3), 1.89 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, CH_3), 4.97 (q, 1H, J 6.4 Hz, CHO), 5.80 (s largo, 1H, NH), 6.95 (d, 4H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH), 7.76 (d, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH_3), 18.53 (CH_3), 55.13 (CH_3), 76.71 (CH), 101.94 (CH, tiazol),

112.41 (C–Br, Ar), 113.97 (CH, Ar), 113.97 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 126.93 (CH, Ar), 126.93 (CH, Ar), 126.93 (C, Ar), 132.10 (C, Ar), 132.10 (C, Ar), 149.30 (C, Ar), 150.70 (C, tiazol), 156.66 (C=N), 158.86 (C–O, Ar), 169.44 (S–C=N).

[0019] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-nitrofenil)tiazol (DLT-1E). C₁₉H₁₇N₄O₃S; 461,33 u; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ_{ppm}: 1.44 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH₃), 1.89 (s, 3H, CH₃), 4.72 (s largo, 1H, NH), 4.98 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 6.94 (d, 2H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH), 7.77 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, 2H, ArH), 8.26 (d, 2H, ArH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) δ_{ppm}: 11.73 (CH₃), 18.52 (CH₃), 76.71 (CH), 108.88 (CH, tiazol), 112.41 (C–Br, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 124.10 (CH, Ar), 124.10 (CH, Ar), 126.93 (CH, Ar), 126.93 (CH, Ar), 126.93 (C, Ar), 132.10 (C, Ar), 132.10 (C, Ar), 140.72 (C, Ar), 146.14 (C–N, Ar), 148.43 (C, tiazol), 150.59 (C=N), 156.66 (C–O, Ar), 169.98 (S–C=N).

[0020] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-fluorofenil)tiazol (DLT-1F). C₁₉H₁₇BrFN₃OS; 434,33 u; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ_{ppm}: 1.44 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃), 4.97 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 6.94 (d, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH), 7.88 (d, 2H, ArH), 10.88 (s largo, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) δ_{ppm}: 11.67 (CH₃), 18.53 (CH₃), 76.72 (CH), 103.78 (CH, tiazol), 112.40 (C–Br, Ar), 115.28 (CH, Ar), 115.57 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 127.46 (C, Ar), 127.57 (CH, Ar), 127.57 (CH, Ar), 131.13 (C, Ar), 132.10 (C, Ar), 149.03 (C, tiazol), 150.42 (C=N), 156.67 (C–O, Ar), 159.95 (C–F, Ar), 169.64 (S–C=N).

[0021] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-clorofenil)tiazol (DLT-1G). C₁₉H₁₇BrClN₃OS; 450,78 u; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ_{ppm}: 1.44 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃), 4.97 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 5.84 (s largo, 1H, NH), 6.94 (d, 2H, ArH), 7.40 (m, 5H, ArH), 7.85 (d, 2H, ArH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) δ_{ppm}: 11.67 (CH₃), 18.53 (CH₃), 76.71 (CH), 104.82 (CH, tiazol), 112.40 (C–Br, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 127.23 (CH, Ar), 127.23 (CH, Ar), 128.60 (CH, Ar), 128.60 (CH, Ar), 131.89 (C,

Ar), 132.11 (CH, Ar), 132.11 (CH, Ar), 133.45 (C–Cl, Ar), 148.96 (C, tiazol), 150.39 (C=N), 156.66 (C–O, Ar), 169.67 (S–C=N).

[0022] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(2-nafil)tiazol (DLT-1H). $C_{23}H_{20}BrN_3OS$; 466,39 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3), 4.99 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 6.53 (s largo, 1H, NH), 6.96 (d, 2H, ArH), 7.45 (m, 5H, ArH), 7.93 (m, 4H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH_3), 18.53 (CH_3), 76.73 (CH), 104.81 (CH, tiazol), 112.40 (C–Br, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 123.92 (CH, Ar), 124.01 (CH, Ar), 125.99 (C, Ar), 126.44 (CH, Ar), 126.44 (CH, Ar), 127.54 (CH, Ar), 128.74 (CH, Ar), 128.74 (CH, Ar), 132.11 (CH, Ar), 132.11 (CH, Ar), 132.40 (C, Ar), 133.11 (C, Ar), 149.03 (C, tiazol), 150.42 (C=N), 156.68 (C–O, Ar), 169.61 (S–C=N).

[0023] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-bromofenil)tiazol (DLT-1I). $C_{19}H_{17}Br_2N_3OS$; 495,23 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 4.97 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 6.94 (d, 2H, ArH), 7.40 (m, 3H, ArH), 7.58 (d, 2H, ArH), 7.78 (d, 2H, ArH), 8.87 (s largo, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH_3), 18.54 (CH_3), 76.69 (CH), 104.91 (CH, tiazol), 112.40 (C–Br, Ar), 118.02 (CH, Ar), 118.02 (CH, Ar), 120.50 (C–Br, Ar), 127.55 (CH, Ar), 127.55 (CH, Ar), 131.52 (CH, Ar), 131.52 (CH, Ar), 132.11 (CH, Ar), 132.11 (CH, Ar), 133.78 (C, Ar), 148.99 (C, tiazol), 150.40 (C=N), 156.66 (C–O, Ar), 169.67 (S–C=N).

[0024] (*E*)-2-(2-(3-(4-bromofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(1,1-difenil)tiazol (DLT-1J). $C_{25}H_{22}BrN_3OS$; 492,43 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.45 (d, 3H, *J* 6.8 Hz, CH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3), 4.98 (q, 1H, *J* 6.4 Hz, CHO), 6.45 (s largo, 1H, NH), 6.94 (m, 3H, ArH), 7.25 (m, 5H, ArH), 7.71 (m, 4H, ArH), 7.93 (d, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH_3), 18.57 (CH_3), 76.72 (CH), 104.25 (CH, tiazol), 112.41 (C–Br, Ar), 118.03 (CH, Ar), 118.03 (CH, Ar), 126.12 (C, Ar), 126.45 (CH, Ar), 126.45 (CH, Ar), 126.83 (CH, Ar), 126.83 (CH, Ar), 127.46 (CH, Ar), 127.46 (CH, Ar), 128.95 (CH, Ar), 128.95 (CH, Ar), 132.12 (CH, Ar), 132.12 (CH, Ar), 133.60 (C, Ar), 139.10 (C, Ar),

139.61 (C, Ar), 149.65 (C, tiazol), 150.43 (C=N), 156.68 (C–O, Ar), 169.59 (S–C=N).

[0025] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-feniltiazol (DLT-2A). $C_{19}H_{18}FN_3OS$; 355,43 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.4 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.9 (s, 3H, CH_3), 4,5 (s largo, 1H, NH), 4.9 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH- CH_3), 7.0 (m, 6H, ArH), 7.4 (d, 3H, ArH), 7.8 (d, 1H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.6 (CH_3), 18.6 (CH_3), 77.1 (CH), 103.9 (CH, tiazol), 115.6 (CH, Ar), 115.9 (CH, Ar), 117.1 (CH, Ar), 125.5 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 133.7 (CH, Ar), 134.4 (C, Ar), 149.9 (C, tiazol), 150.7 (C–O, Ar), 151.6 (C–F, Ar), 153.6 (C=N), 169.5 (S–C=N).

[0026] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-*p*-toluil)tiazol (DLT-2B). $C_{20}H_{20}FN_3OS$; 369,46 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 4.95 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CH), 6.75 (d, 2H, ArH), 7.15 (m, 3H, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 10.56 (s largo, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 19.94 (CH_3), 20.72 (CH_3), 25.47 (CH_3), 76.7 (CH), 104.42 (CH, tiazol), 110.91 (CH, Ar), 110.91 (CH, Ar), 118.79 (CH, Ar), 118.79 (CH, Ar), 125.30 (CH, Ar), 125.90 (CH, Ar), 128.58 (CH, Ar), 128.83 (CH, Ar), 129.64 (C, Ar), 137.04 (C, Ar), 138.58 (C, tiazol), 140.64 (C–O, Ar), 140.73 (C–F, Ar), 165.18 (C=N), 176.64 (S–C=N).

[0027] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-metoxifenil)tiazol (DLT-2C). $C_{20}H_{20}FN_3O_2S$; 385,46 u. RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, CH_3), 4.93 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CH), 6.97 (m, 4H, ArH), 7.10 (m, 3H, ArH), 7.75 (d, 2H, ArH), 9.53 (s largo, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.75 (CH_3), 18.63 (CH_3), 55.17 (CH_3), 77.07 (CH), 102.06 (CH, tiazol), 113.67 (CH, Ar), 114.03 (CH, Ar), 115.72 (CH, Ar), 115.95 (CH, Ar), 117.17 (CH, Ar), 117.25 (CH, Ar), 126.62 (CH, Ar), 127.01 (CH, Ar), 129.21 (C, Ar), 153.64 (C, tiazol), 153.67 (C–O, Ar), 155.50 (C–F, Ar), 157.86 (C=N), 158.99 (C–O, Ar), 169.48 (S–C=N).

[0028] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-nitrofenil)tiazol (DLT-2E). $C_{19}H_{17}FN_4O_3S$; 400,43 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3), 4.94 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.99 (d, 2H, ArH), 7.09 (d, 2H, ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 8.09 (d, 2H, ArH), 8.26 (d, 2H, ArH), 11.13 (s largo, 1H, NH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.66 (CH_3), 18.59 (CH_3), 77.07 (CH), 108.83 (CH, tiazol), 115.69 (CH, Ar), 115.92 (CH, Ar), 117.16 (CH, Ar), 117.23 (CH, Ar), 124.09 (CH, Ar), 124.09 (CH, Ar), 126.27 (CH, Ar), 126.27 (CH, Ar), 140.75 (C, Ar), 146.14 (C-N, Ar), 150.88 (C, tiazol), 153.66 (C-O, Ar), 155.48 (C-F, Ar), 157.82 (C=N), 169.98 (S-C=N).

[0029] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-fluorofenil)tiazol (DLT-2F). $C_{19}H_{17}N_3F_2OS$; 373,42 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 4.92 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 5.79 (s largo, 1H, NH), 6.97 (m, 2H, ArH), 7.08 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 7.25 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.69 (CH_3), 18.61 (CH_3), 77.12 (CH), 103.83 (CH, tiazol), 115.36 (CH, Ar), 115.58 (CH, Ar), 115.72 (CH, Ar), 115.95 (CH, Ar), 117.18 (CH, Ar), 117.26 (CH, Ar), 127.53 (CH, Ar), 127.62 (CH, Ar), 131.02 (C, Ar), 153.68 (C, tiazol), 155.50 (C-O, Ar), 157.86 (C=N), 160.42 (C-F, Ar), 162.84 (C-F, Ar), 169.78 (S-C=N).

[0030] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-clorofenil)tiazol (DLT-2G). $C_{19}H_{17}ClFN_3OS$; 389,87 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, CH_3), 4.93 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 5.81 (s largo, 1H, NH), 6.98 (m, 2H, ArH), 7.08 (m, 2H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 7.86 (d, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.68 (CH_3), 18.64 (CH_3), 77.12 (CH), 104.84 (CH, tiazol), 115.72 (CH, Ar), 115.95 (CH, Ar), 117.19 (CH, Ar), 117.27 (CH, Ar), 127.27 (CH, Ar), 128.42 (CH, Ar), 128.64 (CH, Ar), 131.96 (CH, Ar), 133.40 (C, Ar), 148.86 (C-Cl, Ar), 150.91 (C, tiazol), 153.89 (C-O, Ar), 155.80 (C-F, Ar), 157.86 (C=N), 169.72 (S-C=N).

[0031] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(2-nafil)tiazol (DLT-2H). $C_{23}H_{20}FN_3OS$; 405,49 u; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 4.61 (s largo, 1H, NH), 4.94 (q, $J =$

6.5 Hz, 1H, CH), 6.98 (m, 2H, ArH), 7.07 (m, 2H, ArH), 7.86 (m, 3H, ArH), 7.94 (m, 4H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.72 (CH₃), 18.66 (CH₃), 77.15 (CH), 104.89 (CH, tiazol), 115.75 (CH, Ar), 115.98 (CH, Ar), 117.21 (CH, Ar), 117.28 (CH, Ar), 123.96 (CH, Ar), 124.14 (CH, Ar), 126.08 (CH, Ar), 126.51 (CH, Ar), 127.60 (CH, Ar), 128.15 (CH, Ar), 128.15 (CH, Ar), 131.84 (C, Ar), 132.46 (C, Ar), 133.14 (C, Ar), 149.79 (C, tiazol), 153.70 (C–O, Ar), 155.52 (C–F, Ar), 157.87 (C=N), 169.67 (S–C=N).

[0032] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(4-bromofenil)tiazol (DLT-2I). C₁₉H₁₇BrFN₃OS; 434,33 u; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.89 (s, 3H, CH₃), 4.92 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.53 (s largo, 1H, NH), 6.99 (d, 2H, ArH), 7.08 (d, 2H, ArH), 7.37 (s, 1H, ArH), 7.58 (d, 2H, ArH), 7.78 (d, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.67 (CH₃), 18.63 (CH₃), 77.12 (CH), 104.91 (CH, tiazol), 115.71 (CH, Ar), 115.94 (CH, Ar), 117.18 (CH, Ar), 117.25 (CH, Ar), 120.53 (C–Br, Ar), 127.57 (CH, Ar), 127.57 (CH, Ar), 131.54 (CH, Ar), 131.34 (C, Ar), 133.72 (C, Ar), 150.85 (C, tiazol), 153.88 (C–O, Ar), 155.48 (C–F, Ar), 157.84 (C=N), 169.70 (S–C=N).

[0033] (*E*)-2-(2-(3-(4-fluorofenoxi)butan-2-ilideno)hidrazil)-4-(1,1-difenil)tiazol (DLT-2J). C₂₅H₂₂FN₃OS; 431,53 u; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ_{ppm} : 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.90 (s, 3H, CH₃), 4.83 (s largo, 1H, NH), 4.94 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.98 (m, 2H, ArH), 7.08 (m, 2H, ArH), 7.36 (m, 2H, ArH), 7.47 (m, 2H, ArH), 7.70 (m, 4H, ArH), 7.92 (m, 2H, ArH). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) δ_{ppm} : 11.70 (CH₃), 18.66 (CH₃), 77.13 (CH), 104.29 (CH, tiazol), 115.73 (CH, Ar), 115.96 (CH, Ar), 117.19 (CH, Ar), 117.27 (CH, Ar), 126.16 (CH, Ar), 126.47 (CH, Ar), 126.47 (CH, Ar), 126.86 (CH, Ar), 126.86 (CH, Ar), 127.51 (CH, Ar), 127.51 (CH, Ar), 128.98 (CH, Ar), 128.98 (CH, Ar), 133.44 (C, Ar), 139.16 (C, Ar), 139.61 (C, Ar), 151.09 (C, tiazol), 153.68 (C–O, Ar), 155.51 (C–F), 157.86 (C=N), 169.64 (S–C=N).

[0034] No ensaio de citotoxicidade as concentrações iniciais e diluições dos compostos testados foram previamente escolhidas e preparadas com meio de

cultura DMEM + 2% SBF como solvente. Foram utilizadas placas de 96 poços. Após o meio de cultura ser descartado, 150 µL das diluições foram inseridas nos poços em várias repetições. Uma linha da placa para controle celular foi adicionada. A placa foi incubada a 37°C e 5% atm de CO₂ por 5 dias. Após esse período de incubação, observou-se visualmente o efeito citotóxico causado pelos compostos. O meio de cultura com os compostos foi descartado. Uma solução com MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio) foi preparada em uma concentração de 1mg/mL com meio de cultura MEM. A placa recebeu essa solução, onde cada poço teve 50 µL. Após o procedimento, a placa foi novamente incubada, nos mesmos parâmetros, por 3 a 4 horas. Depois da incubação, a solução com o MTT foi descartada. Por último, foi inserido 100 µL em cada poço de DMSO e levado para agitação por 15 min. A leitura espectroscópica foi realizada com 570 nm de comprimento de onda. O método utilizado foi baseado no proposto por Mosmann em 1983, com algumas modificações.

[0035] Para a avaliação da atividade antiviral dos compostos, protocolos já validados para o vírus dengue foram utilizados com pequenas modificações para ZIKV, uma vez que os vírus apresentam muitas similaridades (Moghaddam *et al.* 2014). Os diferentes cultivos celulares foram infectados com o vírus Zika utilizando-se o MOI (Multiplicidade de Infecção, que é a relação entre a quantidade de vírus pela quantidade de célula) de 0,1 e, a seguir, incubados a 37°C com 5% de CO₂ durante duas horas, quando, então, o inóculo foi retirado. Nesses testes, incluiu-se ainda o controle celular (célula e meio) e o controle do vírus (célula, meio, vírus). Os compostos foram adicionados após a inoculação viral. Em todos os tratamentos, foi utilizada a concentração de CC₂₀ para as células Vero, determinada em experimento anterior. Após cinco dias de incubação, os meios de cultivo foram coletados e o título do vírus de cada poço foi determinado por TCID₅₀. Os dados obtidos em cada experimento foram testados quanto à normalidade e comparados utilizando o teste ANOVA seguida pelo pós-teste de comparação múltipla de Dunnett. Para realização da análise

estatística, foi utilizado o programa GraphPadPrism 5.0. Apenas os valores de $P \leq 0.05$ foram considerados significativos.

[0036] Inicialmente os compostos foram avaliados quanto à citotoxicidade em células Vero. Foram obtidos valores de CC_{20} (concentração citotóxica para 20% das células) e CC_{50} (concentração citotóxica para 50% das células) que estão dispostos na Tabela 1. Os valores de CC_{20} foram utilizados no teste de atividade antiviral.

Tabela 1. Resultado do CC_{20} e CC_{50} da série DLT para células Vero.

Composto	CC_{20} (μ M)	CC_{50} (μ M)
DLT-1A	71.42	416.34
DLT-1B	13.60	145,7
DLT-1C	5,267	112,0
DLT-1E	9,668	279,0
DLT-1F	13,92	148,3
DLT-1G	24,25	126,4
DLT-1H	19,37	55,79
DLT-1I	33,46	112,3
DLT-1J	1,667	4,565
DLT-2A	132.9	355.43
DLT-2B	9,494	240,2
DLT-2C	11,39	154,2
DLT-2E	3,369	9,979
DLT-2F	18,32	83,03
DLT-2G	21,86	75,60
DLT-2H	21,60	72,03
DLT-2I	3,68	116,3
DLT-2J	1,45	5,03

[0035] Dez dos compostos apresentaram valores de CC_{50} acima que $100\mu M$. Não foi possível observar um padrão em relação às estruturas destes compostos e os seus respectivos valores de CC_{50} , no entanto, os dois compostos que apresentam um fenil sem substituição ligado ao C4 do anel tiazol (DLT-1A e DLT-2A) tiveram os melhores valores de CC_{50} . De um modo geral, os compostos não foram tóxicos para células Vero.

[0036] Após os testes de citotoxicidade, os compostos foram testados quanto à capacidade de inibir a replicação do vírus Zika. Como controle positivo, utilizou-se o 6MMPr (6-metilmercaptipurina ribosídica), um análogo de nucleosídeo que recentemente foi retratado como sendo capaz de reduzir 99% do título do Zika (Carvalho *et al.*, 2017). O experimento durou 96h. Para confirmar a inibição do ZIKV foi realizado um teste de titulação do vírus (Figura 3).

[0037] Nove compostos apresentaram uma redução significativa do título do ZIKV (DLT-1A, DLT-1F, DLT-1G, DLT-1H, DLT-1I, DLT-2A, DLT-2C, DLT-2G e DLT-H), com destaque para DLT-1G, DLT-1H e DLT-1I. Os compostos DLT-1A e DLT-2A, que tiveram os maiores valores de CC_{50} , também apresentaram bons índices de redução do título do ZIKV.

[0038] Os nove compostos apresentaram percentuais de inibição que variaram de 94,94% a 99,92%. Quatro compostos (DLT-1G, DLT-1H, DLT-1I e DLT-2H) apresentaram inibição maior que o 6MMPr na dose do CC_{20} (Tabela 2).

Tabela 2. Porcentagem de inibição viral na dose do CC_{20} .

Composto	Inibição Viral (%)±DP
DLT-1A	97,65±1,658
DLT-1F	97,43±1,316
DLT-1G	99,74±0,1350
DLT-1H	99,77±0,1769
DLT-1I	99,92±0,03464
DLT-2A	98,74±1,189
DLT-2C	97,03±1,518

DLT-2G	94,94±1,045
DLT-2H	99,21±0,3753
6MMPr	98,74±1,189

Referências

- [0039] Carvalho OV, Félix DM, de Mendonça LR, de Araújo CM, de Oliveira Franca RF, Cordeiro MT, Júnior AS, Pena LJ. The thiopurine nucleoside analogue 6-methylmercaptopurine riboside (6MMPr) effectively blocks Zika virus replication. *International journal of antimicrobial agents*, 2017, 50(6), 718-25.
- [0040] Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KI. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect*, 2016, 72(5), 507-524.
- [0041] Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas – Yet Another Arbovirus Threat. *New England Journal of Medicine*, 2016.
27. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, Zannotto PM. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20 th Century. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2014, 8(1), 26-36.
- [0042] Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, Wong S, Webster P, Lindsay R, Tellier R. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2014, 91(5), 1035-8.
- [0043] Hernandes MZ, Rabello MM, Leite AC, Cardoso MV, Moreira DR, Brondani DJ, Simone CA, Reis LC, Souza MA, Pereira VR, Ferreira RS. Studies toward the structural optimization of novel thiazolyldrazone-based potent antitrypanosomal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, 18, 7826–7835.
- [0044] Jadav SS, Kaptein S, Timiri A, Burghgraeve T, Badavath VN, Ganesan R, Sinha BN, Neyts J, Leyssen P, Jayaprakash V. Design, synthesis, optimization

and antiviral activity of a class of hybrid dengue virus E protein inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25, 1747-1752.

[0045] Kok WM. New developments in flavivirus drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 2016, 3.

[0046] Liu Z, Wenzler T, Brun R, Zhu X, Boykin D. Synthesis and antiparasitic activity of new bis-arylimidamides: DB766 analogs modified in the terminal groups. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 83, 167-173.

[0047] Moghaddam E, Teong Teoh B, Sin Sam S, Lani R, Hassandarvish P, Chik Z. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus, *Scientific reports*, 2014, 4, 5452.

[0048] Micewicz ED, Khachatoorian R, French SW, Ruchala P. Identification of novel small-molecule inhibitors of Zika virus infection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28, 452–458.

[0049] Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*, 2014, 19(14), 1-3.

[0050] Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D. Les infections à virus Zika. *Rev Francoph des Lab*, 2014, 467, 45–52.

[0051] Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*, 2014, 19(9), 20720.

[0052] Pastula DM, Smith DE, Beckham JD, Tyler KL. Four emerging arboviral diseases in North America: Jamestown Canyon, Powassan, Chikungunya, and Zika virus diseases. *Journal of neurovirology*. 2016, 22, 1-4.

[0053] Patiño-Barbosa AM, Medina I, Gil-Restrepo AF, Rodriguez-Morales AJ. Zika: another sexually transmitted infection?. *Sexually transmitted infections*, 2015, 25, sextrans.

[0054] Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(3), 59-62.

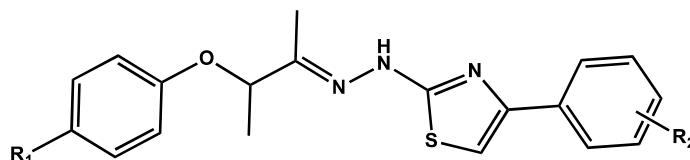
[0055] WHO - World Health Organization. *WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations.* 01 fev 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergencycommittee-zika/en>. Acesso em: 28 jun 2019.

[0056] Yasri S, Wiwanitkit V. New human pathogenic dengue like virus infections (Zika, Alkhumraand Mayaro viruses): a short review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2015, 5, 31-2.

[0057] Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2015, 110(4), 569-72.

REIVINDICAÇÕES

1. DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS, caracterizado por conter a síntese de dezoito derivados com fórmula geral:



em que **R₁** é selecionado entre Bromo e Flúor e **R₂** é selecionado entre o grupo que compreende: 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-NO₂, 4-F, 4-Cl, 2-Naftil e 4-fenil.

2. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL, conforme reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de: preparo das ariltiossemicarbazonas intermediárias e preparo dos derivados 1,3-tiazóis.

3. DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter compostos ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol, testados em modelos experimentais antivirais *in vitro*.

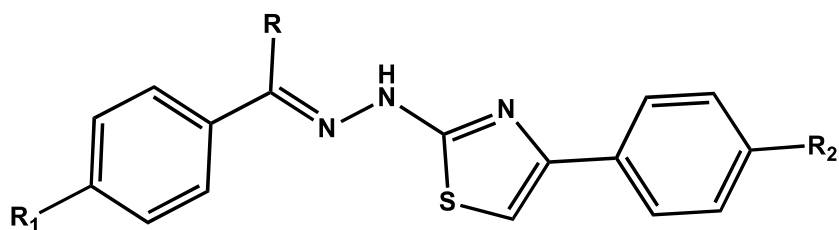
4. DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizada por ter compostos ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol serem utilizados individualmente ou em combinação com outros agentes antivirais, para fins de tratamento da infecção causada pelo Zika vírus.

5. DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS, de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada para a produção de preparações farmacêuticas sob a forma de: pós, grânulos, comprimidos revestidos, cápsulas, soluções orais e/ou injetáveis, pomadas, cremes, elixires, xarope, emulsões, suspensões, loções,

emplastos, géis, sistemas de liberação controlada como micro e nanocápsulas, micro e nanopartículas, complexos de inclusão, micro e nanoemulsões, lipossomas e hidrogéis, juntamente com um ou mais adjuvantes e/ou veículos.

FIGURAS

Figura 1



Atividade contra Flavivírus (DEN-2)
(Jadev *et al.* 2015)

Figura 2

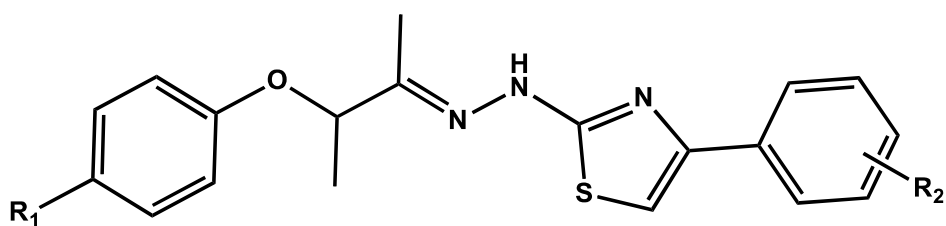
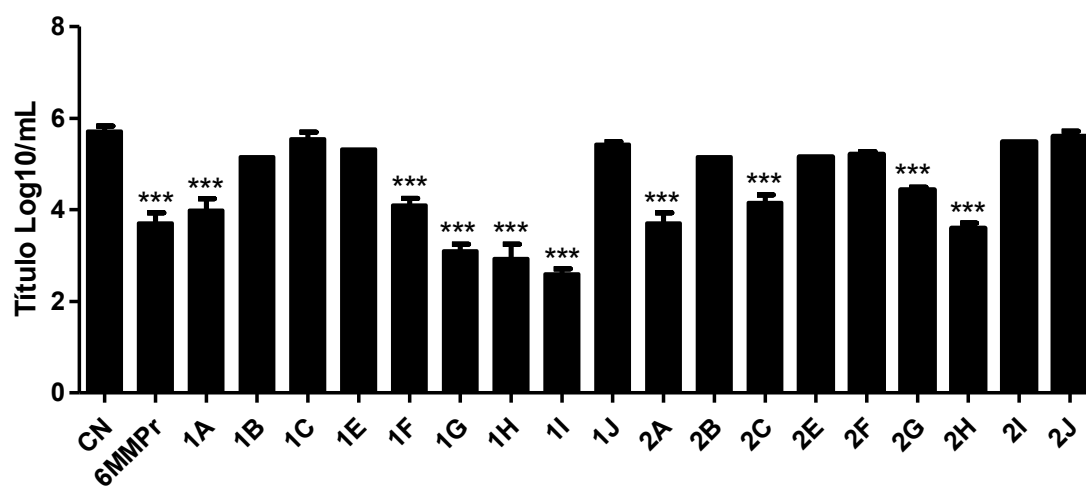


Figura 3



NC = Controle Negativo (Célula + Vírus).

6MMPr = 6-metilmercaptapurina ribosídica, Controle Positivo.

*** = $p < 0,001$ em comparação com o Controle Negativo (CN).

RESUMO**DERIVADOS ARILOXIBUTANILIDENO-HIDRAZIL-TIAZOL COM ATIVIDADE ANTIVIRAL FRENTE AO ZIKA VÍRUS**

A presente invenção se refere a moléculas ativas frente ao Zika vírus (ZIKV). Mais especificamente, as moléculas da presente invenção referem-se a derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol úteis no tratamento da infecção causada pelo ZIKV. Os testes em modelos experimentais *in vitro* permitiram observar que houve uma redução significativa do título do ZIKV inibição e os compostos apresentaram percentuais de inibição que variaram de 94,94% a 99,92%. Esses resultados em modelos experimentais *in vitro* colocam os derivados ariloxibutanilideno-hidrazil-tiazol como candidatos a novos agentes para o tratamento da infecção causada pelo ZIKV.