

# Complejos de paladio y platino con tiosemicarbazonas como inhibidores de la proteasa principal de SARS-CoV-2

Santiago Rostán<sup>1,2</sup>, Micaela Marco<sup>1</sup>, Santiago Ruatta<sup>3</sup>; Martín Fló<sup>3</sup>, Nicolás Veiga<sup>1</sup>, David Shum<sup>4</sup>, Marcelo Comini<sup>3</sup>, Graciela Mahler<sup>5</sup>, Lucía Otero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Área Química Inorgánica, Facultad de Química, UdelaR, Uruguay

<sup>2</sup> Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, UdelaR, Uruguay

<sup>3</sup> Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup> Institut Pasteur Korea, Republica de Corea.

<sup>5</sup> Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, UdelaR, Uruguay  
*srostan@fq.edu.uy*

La principal proteasa (MPro) de SARS-CoV-2 es una cisteínproteasa fundamental en la replicación y transcripción viral y ha sido descrita como uno de los principales blancos moleculares para el diseño de fármacos antivirales [1]. Por otro lado, las tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos han mostrado actividad inhibitoria contra otras cisteínproteasas [2].

En este trabajo, se prepararon derivados de tiosemicarbazonas y sus complejos de paladio y platino (Figura 1) y se evaluó su actividad inhibitoria de MPro, obteniéndose valores de IC<sub>50</sub> en el rango submicromolar y nanomolar. En general, la capacidad de los ligandos para inhibir la actividad enzimática mejoró con la complejación. Se realizaron, además, estudios de anclaje molecular que permitieron comprender el papel de los coligandos (Figura 1) y otras modificaciones químicas en la inhibición enzimática. Por otro lado, se comprobó que el reemplazo isostérico de azufre por selenio (Figura 1) genera un aumento muy significativo de la actividad inhibitoria de Mpro. Los inhibidores enzimáticos más potentes fueron estudiados como inhibidores de la replicación viral en un modelo de infección celular (cepa de Wuhan en células Vero E6) y se calcularon sus índices de selectividad (IS). Algunos compuestos de platino de la fórmula general [PtCl<sub>2</sub>L] mostraron resultados prometedores (IC<sub>50</sub> = 1,77 μM y IS = 8,4). Además, tres selenosemicarbazonas mostraron valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 1 μM, con índices de selectividad que van desde 40 a 63. Como resultado de estos hallazgos, se está llevando a cabo la preparación de complejos metálicos con nuevas selenosemicarbazonas como ligandos.

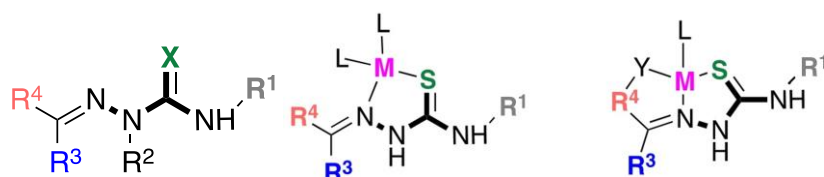


Figure 1.-

X = S tiosemicarbazonas,

X = Se selenosemicarbazonas

M = Pd o Pt, L= Cl o PPh<sub>3</sub>.

## Agradecimientos

ANII\_FCE y CSIC\_UdelaR por apoyo financiero. SR agradece a ANII y CAP, UdelaR.

## Referencias

[1] Hu, Q. et al. (2022) *MedComm*, 3(3), e151.

[2] Matesanz, A. I. et al. (2021) *Current topics in medicinal chemistry*, 21(1), 59.