

Síntese de Novos Aciclonucleosídeos Quinolônicos Potenciais Tuberculostáticos.

Fernanda da C. Santos (PG)¹, David de Oliveira Silva (IC)¹, Maria Cecília B. V. Souza (PQ)^{1*}, Anna Claudia Cunha (PQ)¹, Vitor Francisco Ferreira (PQ)¹

Universidade Federal Fluminense – Outeiro de São João Batista, s/nº, Campus Valonguinho – Niterói, RJ, Brasil.
E-mail: gqocica@vm.uff.br.

Palavras Chave: Aciclonucleosídeos, Quinolonas, Tuberculose.

Introdução

O controle da tuberculose é dificultado por um número grande de fatores incluindo o desenvolvimento de cepas multirresistentes a drogas (MDR) em uso clínico, sendo necessário o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com maior eficácia para o tratamento desta doença¹. As quinolonas constituem uma classe de substâncias amplamente utilizadas contra a tuberculose, e modificações em sua estrutura continuam sendo alvos de estudos de vários grupos de pesquisa em química orgânica e química farmacêutica no mundo inteiro². Neste trabalho está sendo apresentada a síntese de novos aciclonucleosídeos quinolônicos **3** que foram planejados racionalmente explorando a estratégia de hibridação molecular entre o tuberculostático isoniazida (**1**) e os aciclonucleosídeos quinolônicos do tipo **2** desenvolvidos anteriormente pelo nosso grupo de pesquisas, que exibiram atividade biológica³ (Figura 1).

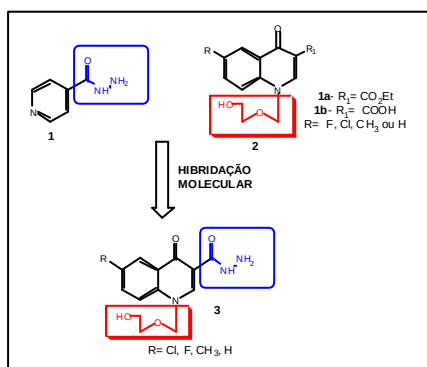


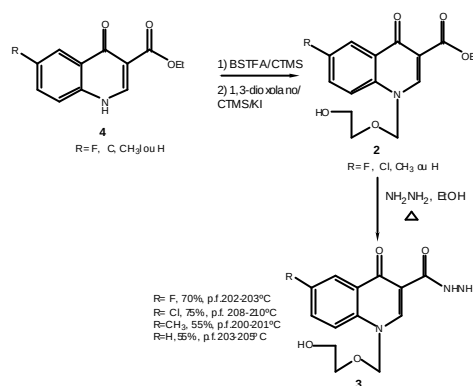
Figura 1. Planejamento Estratégico dos Novos Aciclonucleosídeos Quinolônicos **3**.

Resultados e Discussão

Os novos aciclonucleosídeos **3** foram sintetizados em bons rendimentos a partir da reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupo éster dos aciclonucleosídeos do tipo **2** com hidrazina, em etanol sob refluxo (Esquema 1). Estes aciclonucleosídeos **2**, por sua vez, foram obtidos via prévia silição das quinolonas **4** com N,O-29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida contendo 1% de clorotrimetilsilano (CTMS), seguida do acoplamento destes heterociclos sililados com 1,3-dioxolano sob catálise de CTMS/KI. Estes novos compostos **3** foram caracterizados por métodos espectroscópicos de análise (I.V., RMN de ¹H e de ¹³C-APT). Em seus espectros de RMN de ¹H podem ser destacados: os sinais referentes a H₁ como um singleto na região entre δ 5,69-5,96 e os os hidrogênios do grupo –NH₂ como um sinal largo na região entre δ 3,39-4,61.

Esquema 1. Síntese dos Aciclonucleosídeos **3**.



Conclusões

Uma nova classe de substâncias com potencial atividade tuberculostática, aciclonucleosídeos do tipo **3**, foi obtida em bons rendimentos. Estes compostos foram devidamente caracterizados por métodos físicos de análise e encontram-se em fase de avaliação de sua atividade biológica.

Agradecimentos

CNPQ, CAPES, FAPERJ.

¹ Gupta, P. et al, European Journal of Medicinal Chemistry, **2004**, 39, 805-814.

² Yepes, J. F.; Sullivan, J.; Pinto, A.; Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, **2004**, 98 (3), 267-273.

³ Gomes, C.R. B.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Faro, L. V.; Alvarenga, L.; Souza, M. C. V. B.; Souza, T. M. L.; Ferreira, V. F.; Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006**, 16(4), 1010-1013.