Síntese e avaliação da atividade antimicobacteriana de derivados contendo o núcleo quinolínico.

Marcelle de L. Ferreira[1,2] (PG)*; Karla C. Pais[1,2] (PG); Marcus V. N. de Souza[1] (PQ),Carlos R. Kaiser[2] (PQ); Mônica A. Peralta[1](PQ); Maria C. S. Lourenço[3] (PQ).

[1] Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far- Manguinhos) - FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ
[2] Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68563, 21945-970- Rio de Janeiro - RJ
[3] Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas – IPEC – Av. Brasil, 4365 - Manguinhos Rio de Janeiro – RJ
** e-mail: marcellelf@gmail.com*

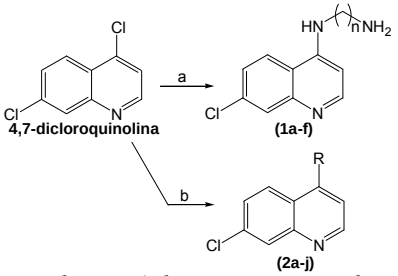
Palavras Chave: núcleo quinolínico, tuberculose, atividade antimicobacteriana.

Introdução

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, sendo ainda hoje é responsável por cerca de 1,6 milhões de mortes por ano ao redor do mundo. No entanto, há aproximadamente 40 anos nenhuma nova classe de medicamentos foi desenvolvida para o tratamento desta enfermidade, por isso faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais, com redução do tempo da terapia e eficazes frente a bacilos resistentes[1]. Neste contexto, os derivados quinolínicos representam uma das principais classes de heterocíclos, que apresenta amplo espectro de atividade biológica, como por exemplo, atividade antiviral, antitumoral, anti-inflamatória, antileshimania, antifúngica, antimalárica, dentre outras[2]. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é a partir da 4,7-dicloroquinolina obter uma biblioteca de substâncias contendo o núcleo quinolínico, que serão avaliadas quanto a sua atuação no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados e Discussão

A rota sintética para preparação dos derivados quinolínicos funcionalizados na posição C-4 **(1-2j)** está resumida no Esquema **1**.



Reagentes e condições: a) diaminas correspondentes, 80-135°C, 4h, 51-94%; b) ***2a****: NaN_3, DMF, 100°C, 3h, 70%;* ***2b****: phenol, NH_3(g), 170°C, 2h, 82%;* ***2c-j****: aminas ou aminoalcoois correspondentes, Et_3N, 60-120°C, 2-24h, 66-96%.*

Esquema 1. Síntese dos derivados **(1-2j)**.

Todas as substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por dados espectroscópicos (LC/MS e RMN de ^{1}H e ^{13}C). Estes derivados tiveram suas atividades antimicobaterianas avaliadas *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*, por meio do ensaio de Alamar Blue e expressas em termos de concentração mínima inibitória (MIC) em μg/mL (Tabela **1**).

Tabela 1. Identificação dos derivados sintetizados, rendimentos e suas respectivas atividades antimicobacterianas.

Entrada	n ou R	Rend (%)	MIC (μg/mL)
(1a)	2	94	> 100.0 *
(1b)	3	90	> 100.0
(1c)	4	75	> 100.0
(1d)	6	55	25.0
(1e)	8	51	6.25
(1f)	10	60	3.12
(2a)	N_3	82	> 100.0
(2b)	NH_2	92	> 100.0
(2c)	NHMe	90	100.0
(2d)	NHPr	73	50.0
(2e)	NH*i*-Pr	66	50.0
(2f)	NHBu	83	12.5
(2g)	NHPrOH	96	> 100.0
(2h)	NH(*R*)CH(Et)CH_2OH	82	> 100.0
(2i)	NH(*S*)CH(Et)CH_2OH	80	> 100.0
(2j)	NH(*R.S*)CH(Et)CH_2OH	84	> 100.0

** MIC > 100.0 μg/mL indica que a cepa é resistente a substância testada.*

Analisando os resultados farmacológicos obtidos, podemos observar que o tamanho da cadeia alquílica lateral é um fator extremamente importante para a atividade antimicobacteriana desta classe de substâncias, visto que o aumento no número de carbonos é acompanhado pela diminuição do MIC, em ambas as séries sintetizadas.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados dezesseis derivados contendo o núcleo quinolínico em bons rendimentos. Dentre eles, as substâncias **(1e)** e **(1f)** exibiram promissoras atividades antimicobacterianas (MIC = 6,25 e 3,12 μg/mL, respectivamente).

1- www.who.int/tb/en/ (acessada em 20/01/2009)
2-De Souza, M. V. N *et al, Bioorg. Med. Chem*, **2009** *(in press).*