

Síntese de hidroxietilaminas como potenciais agentes no combate à Tuberculose.

Marcele Moreth* (PG)^{1,2}, Claudia R. B. Gomes (PQ)¹, Carlos R. Kaiser (PQ)², Maria C. da S. Lourenço (PQ)³, Marcus V. N. de Souza¹.

*marcelemoreth@hotmail.com

¹ – Farmanguinhos-Fiocruz, R. Sizenando Nabuco 100, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ,

² – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

³ – Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas-FioCruz, Av. Brasil 4365, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ.

Palavras Chave: hidroxietilaminas, tuberculose, HIV.

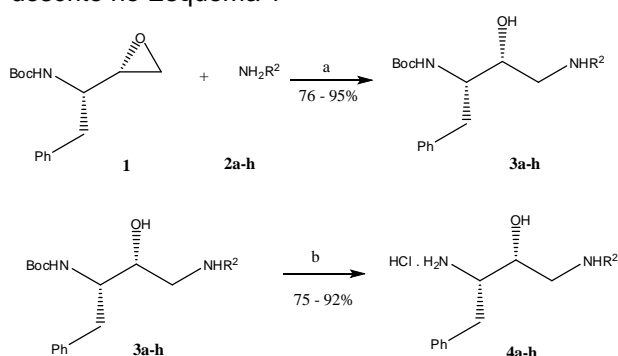
Introdução

A convergência das epidemias de Tuberculose e HIV é um dos maiores desafios para saúde pública no mundo.¹ Atualmente, não há tratamento específico anti-TB para pacientes com AIDS. Desta forma, uma importante abordagem para o tratamento de co-infectados seria buscar uma única substância efetivamente ativa contra ambas as infecções.

Neste contexto, aminoálcoois tornam-se uma classe extremamente promissora para o tratamento de co-infectados, já que a porção aminoálcool encontra-se presente em importantes fármacos, tendo-se como principal exemplo o etambutol, medicamento de primeira escolha no tratamento da TB;² e em derivados de hidroxietilaminas, destacando-se entre estes os inibidores da protease do HIV, como por exemplo Ritonavir e Lopinavir.^{3,4}

Resultados e Discussão

Os compostos foram sintetizados de acordo como descrito no Esquema 1



Os intermediários 3a-h foram preparados através da abertura seletiva do anel do epóxido 1 com 4-(benzil)piperazinas 2a-j. Os compostos 3a-j foram desprotegidos pela reação com HCl gasoso, resultado nos cloridratos 4a-j com bons rendimentos após purificação. Dados analíticos e espectrais (¹H and ¹³C RMN) de todos os compostos estão de acordo com as estruturas propostas

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Rendimentos e atividade antimicobacteriana *in vitro* das substâncias 3a-h, 4a-h, Ritonavir e Lopinavir.

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	MIC ^a	miLogP ^b
3a	Boc	Metil	84	Res.	3.863
3b	Boc	Etil	76	Res.	3.889
3c	Boc	Propyl	78	Res.	4.391
3d	Boc	Isopropyl	95	Res.	4.536
3e	Boc	<i>n</i> -butil	86	Res.	4.95
3f	Boc	<i>Tert</i> -butyl	84	Res.	5.049
3g	Boc	Cyclohexyl	88	Res.	5.769
3h	Boc	Benzyl	78	100	5.262
4a	H	Methyl	80	Res.	0.12
4b	H	Ethyl	85	Res.	0.145
4c	H	Propyl	75	Res.	0.648
4d	H	Isopropyl	83	Res.	0.793
4e	H	<i>n</i> -butyl	89	Res.	1.207
4f	H	<i>Tert</i> -butyl	92	Res.	1.306
4g	H	Cyclohexyl	78	Res.	2.025
4h	H	Benzyl	82		1.519
RTV	-	-	-	Res.	-
LPV	-	-	-	Res.	-

^a -Mínima concentração inibitória do crescimento *M. tuberculosis* ATCC 27294 em µg/mL.

^b - Calculado usando o site [www.molinspiration.com/cgi bin/properties](http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties) (Molinspiration Property Engine v2007.04).

Conclusões

No presente trabalho foram sintetizadas, isoladas e caracterizadas 16 moléculas inéditas com bons rendimentos. Como resultado preliminar, 3h apresentou atividade antimicobacteriana, o que permite a realização e planejamento de modificações estruturais a fim de se obter uma molécula com melhor atividade antimicobacteriana.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a Farmanguinhos pelo apoio financeiro, à UFRJ, à FAPERJ e ao CNPq.

¹ http://www.saude.rio.rj.gov.br/media/dstaid_s_consenso_2008_coinfec_caotb.pdf acessado em 30/02/11

² Yendapally R, Lee RE. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**;18:1607-11
Curtis, M. D.; Shiu, K.; Butler, W. M. e Huffmann, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3335.

³ Brik A, Wong C-H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**;1:5-14

⁴ Ghosh, AK, Bilcer G, Schiltz G. *Synthesis* **2001**;2203-29.