

# Síntese e Avaliação Tuberculostática de Novos Derivados da Mefloquina.

Raoni S. B. Gonçalves (PG)<sup>1,2\*</sup>, Liana F. Jasmim (IC)<sup>1</sup>, Carlos R. Kaiser (PQ)<sup>2</sup>, Maria C. S. Lourenço (PQ)<sup>1</sup>, James L. Wardell (PQ)<sup>1</sup>, Solange M. S. V. Wardell (PQ)<sup>1</sup>, Adilson D. da Silva (PQ)<sup>3</sup>, Marcus V. N. de Souza (PQ)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>FioCruz-Fundação Oswaldo Cruz.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

<sup>3</sup>Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora.

\*email: rao.s@ig.com.br.

Palavras Chave: Tuberculose, Mefloquina, Oxazolidina, Quinolina.

## Introdução

Estudos recentes<sup>1</sup> demonstraram que o derivado quinolínico mefloquina (MEF), além de sua irrefutável importância no combate à malária, apresenta um grande potencial como ponto de partida para o desenvolvimento de novos tuberculostáticos. No entanto, pouco se sabe a respeito do seu mecanismo de ação contra o *Mycobacterium tuberculosis* e dos tipos de modificações estruturais que podem levar à formação de derivados mais ativos. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo a síntese e a avaliação farmacológica de novos derivados da MEF, com o intuito de obter-se uma melhor compreensão da relação estrutura-atividade (REA) dessa substância frente o agente etiológico causador da tuberculose.

## Resultados e Discussão

Neste trabalho, avaliou-se a incorporação de uma unidade de restrição conformacional à MEF, através da construção de um núcleo oxazolidina, capaz de impedir a rotação da ligação carbono-carbono que liga o anel piperidina ao restante da molécula. Além disso, verificou-se a influência de um anel aromático monossustituído ligado a esse núcleo. Um total de 16 derivados foi preparado a partir da reação da (+/-) eritro-mefloquina com o respectivo benzaldeído<sup>2</sup> (Figura 1). Os produtos obtidos foram purificados por trituração em etanol e caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, EM e IV. Durante a reação, dois novos centros estereogênicos são gerados, um a partir do grupo carbonila do benzaldeído e outro a partir do nitrogênio piperidínico. No entanto, estes foram formados seletivamente, levando à formação de uma mistura racêmica no produto e não de uma mistura de diastereoisômeros, como esperado. A análise do composto **1p**, por cristalografia de raio X, mostrou que as configurações absolutas em C9, C10, C17 e N2 são, (R\*), (S\*), (S\*) e (R\*), respectivamente.

A atividade tuberculostática de todos os compostos sintetizados foi verificada contra o *M. tuberculosis* ATCC 27294, utilizando-se o ensaio

34<sup>ª</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

colorimétrico Alamar Blue (MABA). Os resultados mais relevantes são apresentados na **tabela 1**. O composto **1j** apresentou a maior atividade, com uma concentração mínima inibitória (CMI) de 12,6 µM, 2,6 vezes maior que a atividade da MEF (CMI = 33 µM) e comparável à atividade do tuberculostático de primeira escolha etambutol (CMI = 15,9 µM). Os compostos **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1l** e **1p**, apresentaram atividades ligeiramente maiores do que a da MEF.

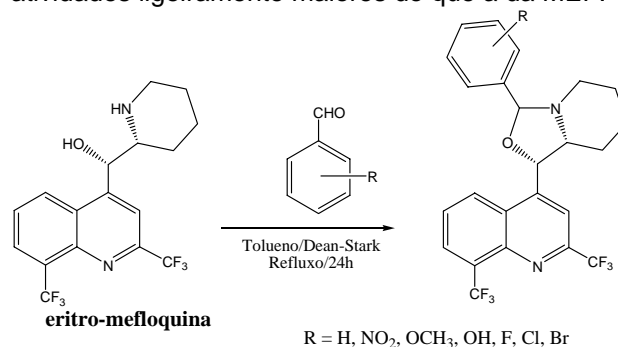


Figura 1. Síntese dos derivados da MEF.

Tabela 1. CMI dos derivados mais ativos.

Entrada	Substituintes					CMI <sup>a</sup> (µM)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
<b>1g</b>	H	H	F	H	H	25.8
<b>1h</b>	OH	H	H	H	H	25.9
<b>1i</b>	H	H	OH	H	H	25.9
<b>1j</b>	OMe	H	H	H	H	<b>12.6</b>
<b>1k</b>	H	OMe	H	H	H	25.2
<b>1l</b>	H	H	OMe	H	H	25.2
<b>1p</b>	H	H	H	H	H	26.8
<b>Mefloquina</b>	-----					33.0
<b>Etambutol</b>	-----					15.9

\*concentração mínima inibitória

## Conclusões

Uma série de dezesseis derivados da mefloquina, contendo o núcleo oxazolidina em sua estrutura, foi sintetizada e teve sua atividade tuberculostática avaliada. Dentre esses compostos, a substância **1j** exibiu a melhor atividade, com uma CMI similar à do etambutol, um tuberculostático de primeira escolha.

<sup>1</sup> Lilienkampf, A. et al. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2109.

<sup>2</sup> Gonçalves, R.S.B. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6095.