

Novos Derivados 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolínicos: síntese e avaliação biológica frente ao *Mycobacterium tuberculosis*

Fernanda S Sagrillo (IC)*^a, Cecília S Riscado (PG)^a, Christiane M Nogueira (PQ)^a, Anna C Cunha (PQ)^a, Leticia V Faro (PG)^a, Maria Cristina S Lourenço (PQ)^b, Vitor F Ferreira (PQ)^a, Fernanda da C. Santos (PQ)^a, Maria Cecília B. V. de Souza (PQ)^a. gqocica@vm.uff.br

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química - Outeiro de São João Batista, s/nº. Campus do Valonguinho - Centro - Niterói - RJ, CEP: 24020-150, Brazil

^b Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, Manginhos, CEP 1040-030, Rio de Janeiro, RJ, Brazil).

Palavras Chave: 1,2,3-triazol, 4-oxoquinolinas, *Mycobacterium tuberculosis*

Introdução

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa que mata mais de dois milhões de pessoas a cada ano.¹ Com o surgimento de cepas multirresistentes (MDR-TB) e da tuberculose associada ao HIV, torna-se cada vez mais necessária a busca por novas substâncias que possam atuar no combate a esta doença.¹ Desde a descoberta do ácido nalidíxico, modificações estruturais no núcleo 4-oxoquinolínico têm sido realizadas no planejamento de síntese de novos agentes antibacterianos. Por exemplo, a norfloxacin, uma fluorquinolona de 2ª geração, tem sido extensivamente aplicada no tratamento da tuberculose.² Baseando-se em nossa experiência sobre a química de 4-oxoquinolinas e de triazóis, o presente trabalho descreve a síntese e avaliação biológica novos compostos 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolínicos, **3** e **4**, planejados estrategicamente a partir da simplificação molecular do derivado triazólico **1**, que exibiu excelente atividade frente ao *Mycobacterium tuberculosis*³.

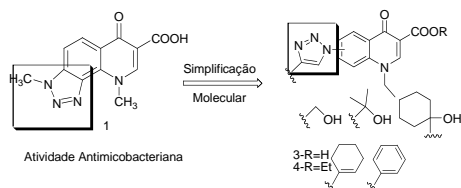


Figura 1. Planejamento estratégico visando a síntese de novos derivados 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolínicos

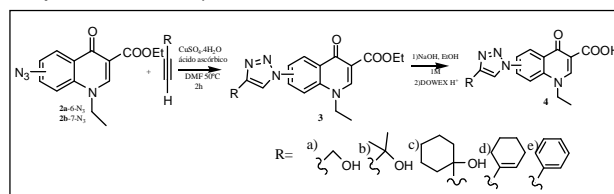
Resultados e Discussão

Em nossa metodologia, a subunidade 1,2,3-triazólica do núcleo 4-oxoquinolínico foi construída através da reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre (reação de Huisgen) entre as azidoquinolonas **2** e uma variedade de acetilenos.⁵

De acordo com a literatura², a atividade antibacteriana das 4-oxoquinolinas utilizadas na clínica está relacionada ao grupamento carboxila ligado ao carbono C-3, uma vez que o sítio de complexação com o DNA está compreendido entre a carbonila e o grupamento carboxila do núcleo 4-oxoquinolínico. Baseando-se nesta informação, os derivados 1,2,3-triazólicos **3** foram submetidos à

reação de hidrólise básica utilizando-se solução etanólica de hidróxido de sódio para obtenção dos análogos ácidos carboxílicos. Todos os derivados foram completamente caracterizados por métodos espectroscópicos de análise.

Sua atividade biológica avaliada frente ao *Mycobacterium tuberculosis* mostrou que os compostos contendo o substituinte fenila na posição C-6 (**3e** e **4e**) apresentaram atividade antimicobacteriana (MIC= 100µg/mL e 40µg/mL, respectivamente).



Esquema 1. Síntese das novas 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolinas

Estas substâncias, em especial o ácido carboxílico **4e** constituem-se assim em um bom alvo para a continuidade das pesquisas nesta linha de substâncias, realizando-se modificações estruturais que possam levar a novas triazolilquinolonas com superior atividade biológica.

Conclusões

Os novos derivados 1,2,3-triazolil-4-oxoquinolínicos foram sintetizados em bons rendimentos e tiveram sua atividade biológica frente ao *Mycobacterium tuberculosis* avaliada. Estes resultados de atividade biológica apontam para **4e** como uma substância em relação a qual modificações estruturais devam ser realizadas de modo a se obter derivados que possam apresentar melhor atividade antimicobacteriana.

Agradecimentos

CNPQ, CAPES, FAPERJ

¹ Anquetin, G.; *et al J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1478-1493.

² a) Andersson, M.; MacGowan, A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51(S1),1-47; b) Ball, P. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, 46, 1724.

³ Carta, A.; *et al Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4791-4794.

⁴ Rostovtsev, V. V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.

⁵ Santos, F. C.; Cunha, A. C.; Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7268-7270.