

Síntese e Avaliação Antituberculose de Novas Piperazinas Dissubstituídas

Cristiane F. da Costa (PG)^{1,*}, Wilson Camargo (PQ)¹, Claudia Regina B. Gomes (PQ)¹, Marcus Vinicius N. de Souza (PQ)¹.

*cristianecosta@far.fiocruz.br

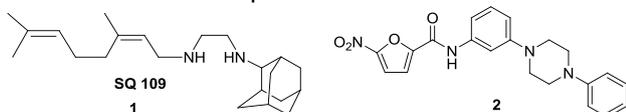
1. Farmanguinhos-Fiocruz, R. Sizenando Nabuco 100, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, 1,2-etilenodiamina, amidas, piperazinas dissubstituídas.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*¹. A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública, devido ao surgimento de cepas multiresistentes e aos casos de coinfeção TB-HIV. Estima-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo *M. tuberculosis*, o que corresponde a 30% da população mundial². Sendo assim, há uma necessidade urgente de desenvolver fármacos para combater a TB³.

Entre os compostos desenvolvidos, o SQ109 **1**, uma 1,2-etilenodiamina, está em ensaios pré-clínicos e alguns derivados da piperazina, como por exemplo o composto **2**, também foi descrito com atividade frente a cepas H37Rv do *M. tuberculosis*⁴.



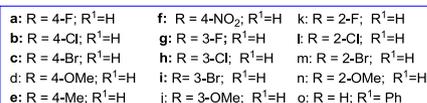
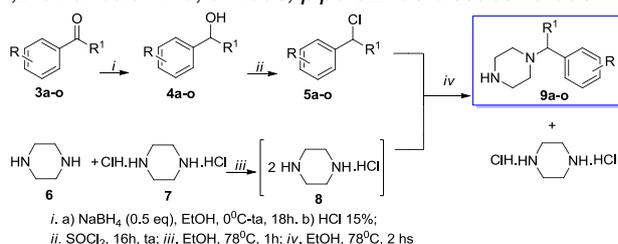
Neste contexto, descrevemos a síntese de derivados piperazínicos substituídos que foram acoplados ao aminoácido *L*-fenilalanina, e também aos ácidos pirazinóico e isonicotínico, que são ácidos derivados de fármacos que já são utilizados na terapêutica da tuberculose.

Resultados e Discussão

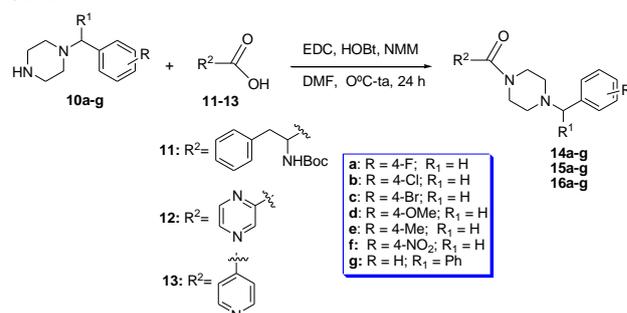
Inicialmente, os aldeídos **3a-o** foram reduzidos com boridreto de sódio formando os alcoóis **4a-o**, que foram tratados com cloreto de tionila obtendo os cloretos **5a-o** (Esquema 1).

O monoclóridato da piperazina **8**, preparado a partir da adição da piperazina **6** e dicloridrato de piperazina **7** (1:1), foi adicionado aos cloretos **5a-o** levando a formação das piperazinas monossubstituídas **9a-o** (Esquema 1).

As amidas **14a-g**, **15a-g** e **16a-g** foram obtidas por reação dos ácidos **11-13** com 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), as piperazinas monossubstituídas **10a-g** e *N*-metilmorfolina, levando a formação das piperazinas dissubstituídas com rendimentos entre 47 e 80% (Esquema 2).



Esquema 1. Síntese das piperazinas monossubstituídas **9a-o**.



Esquema 2. Síntese das piperazinas dissubstituídas **14a-g**, **15a-g** e **16a-g**.

Todas as estruturas foram confirmadas por análise dos seus espectros de IV, EM e RMN.

Os compostos **9a-o**, **14a-g**, **15a-g** e **16a-g** estão sendo avaliados quanto as suas propriedades antituberculosas.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 15 piperazinas monossubstituídas **9a-o** e 21 amidas **14a-g**, **15a-g** e **16a-g** das quais 20 são inéditas. Está sendo estudada a atividade *in vitro* frente a cepas de H37Rv.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq, Capes, Farmanguinhos, FIOCRUZ e IPEC.

¹ De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 678.

² Coker, R. J. *Public Health*, **2003**, *117*, 281.

³ <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>

⁴ Tangallapally, *et al.* *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 509-526.