

# XVIII Simposio Internacional

## Sobre Enfermedades Desatendidas

### Química Verde: síntesis de 4-fenilquinolinas policíclicas y su evaluación frente a *Mycobacterium tuberculosis*



Luczywo A.<sup>1</sup>, Muscia G.C.<sup>1,2</sup>, Asís S.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Química Orgánica. Junín 956. CABA, Argentina. E-mail: aluczywo@docente.ffyb.uba.ar  
<sup>2</sup>IMPam-Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médicas (UBA-CONICET). Facultad de Ciencias Médicas, UBA.



La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infectocontagiosas asociadas a la pobreza con mayor impacto en los programas de salud pública mundial. En el año 2015 se notificaron en nuestro país más de 10.500 nuevos casos.<sup>1</sup> La emergencia de cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, los efectos adversos de drogas antituberculosis de primera y segunda línea y el incremento de incidencia de TB asociada a infecciones virales (HIV), han llevado a un interés renovado en la investigación a fin de descubrir compuestos líderes. El núcleo de quinolina es el fragmento estructural de un gran número de compuestos naturales y sintéticos que poseen una amplia variedad de actividades biológicas.

En nuestro laboratorio se sintetizaron derivados tricíclicos de 4-fenilquinolinas mediante tecnología de microondas. Los productos obtenidos fueron ensayados *in vitro* contra *M. tuberculosis* y tres de ellos se destacaron por su poder inhibitorio del crecimiento del bacilo, por lo que fueron seleccionados para un segundo nivel de *screening* (Figura 1).<sup>2</sup>

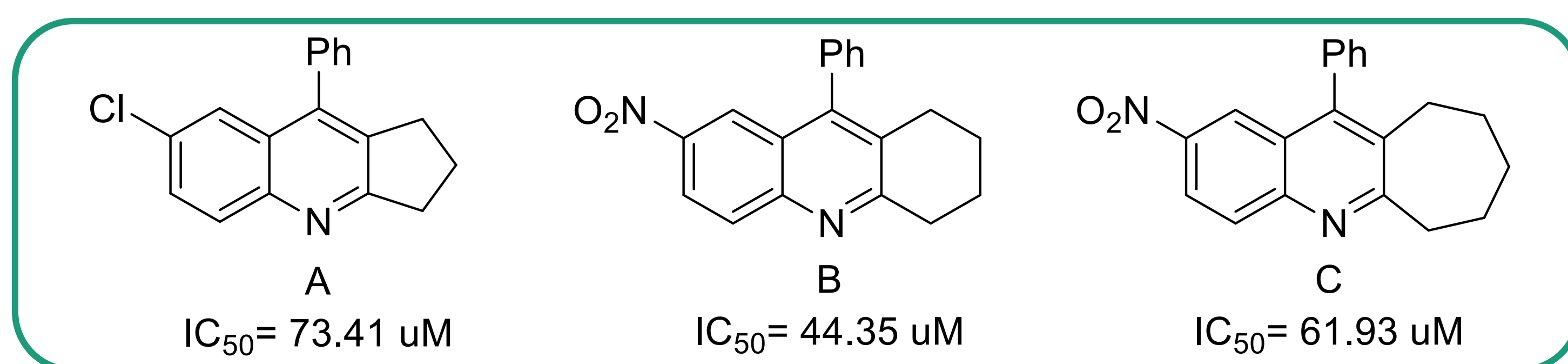
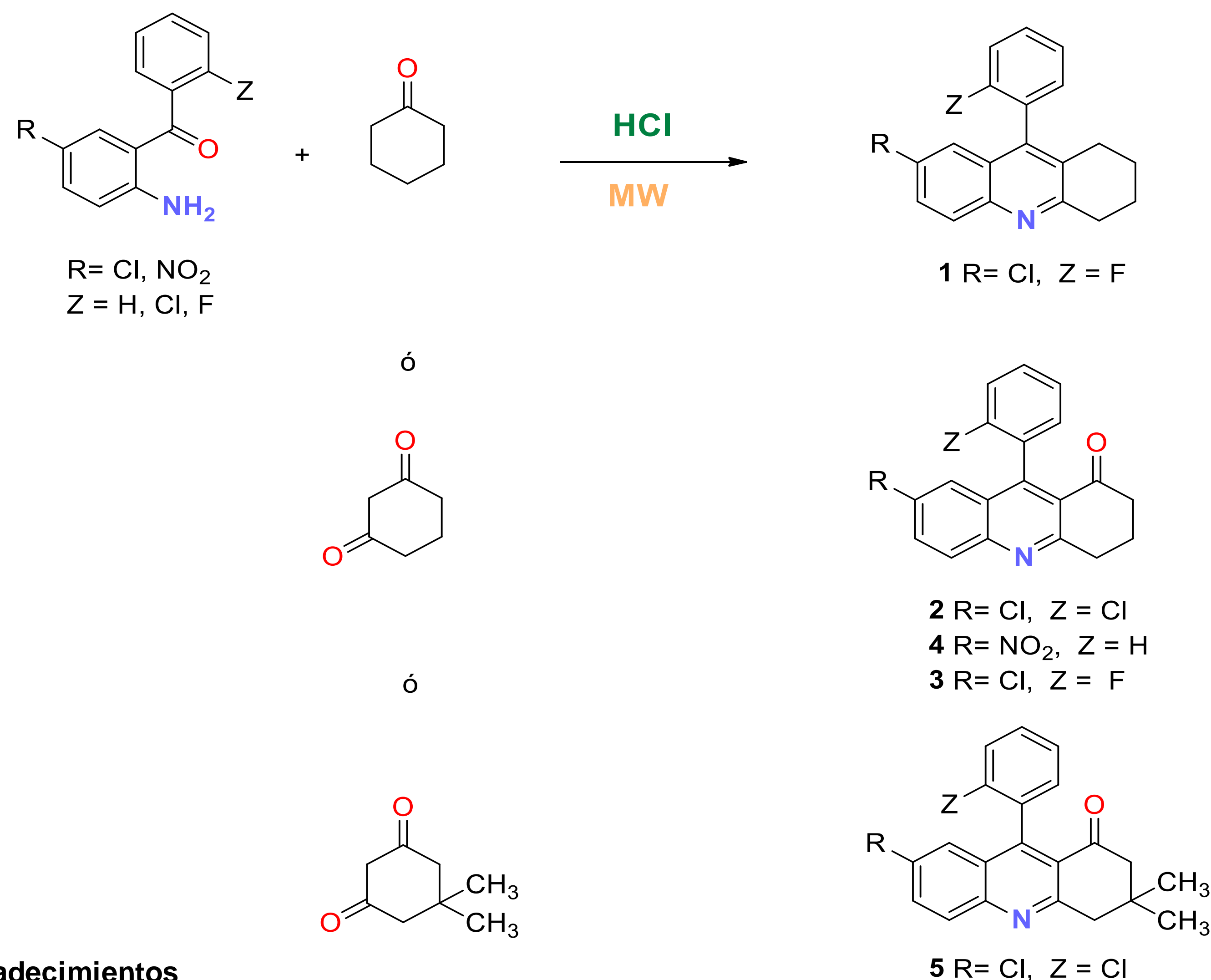


Figura 1

Se diseñó una nueva familia de tetrahidroacridinas análogas al compuesto **B**, debido a su actividad inhibitoria. Se sintetizó una serie de cinco compuestos mediante la reacción de Friedländer, a partir de 2-aminobenzofenonas sustituidas y ciclanonas, bajo catálisis de ácido clorhídrico (HCl), radiación microondas (MW) y libre de solvente (Esquema 1). Se obtuvieron los productos **1-5** con rendimientos moderados en tiempos cortos de reacción (Tabla 1), la pureza y estructura de los mismos se confirmaron por métodos espectroscópicos.

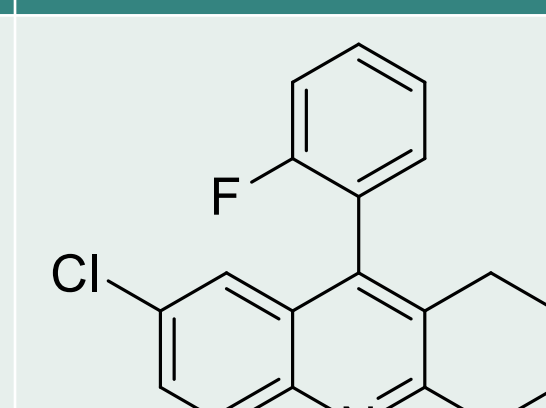
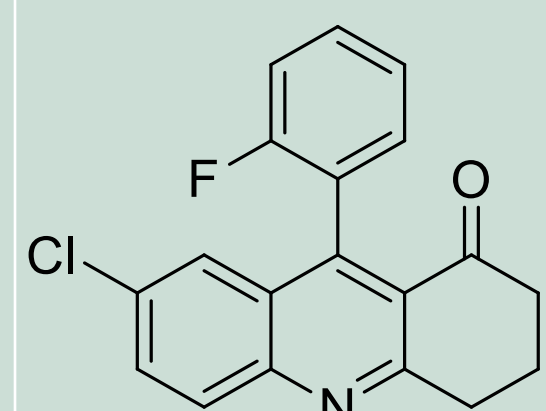
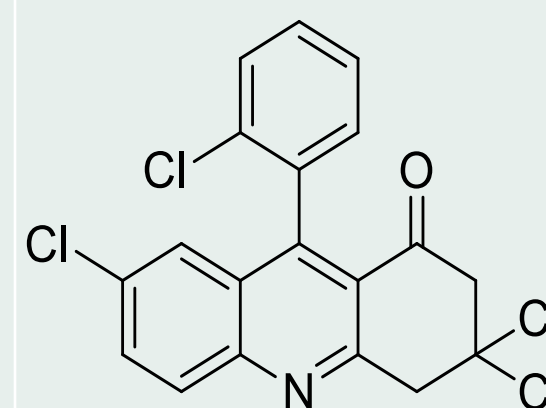
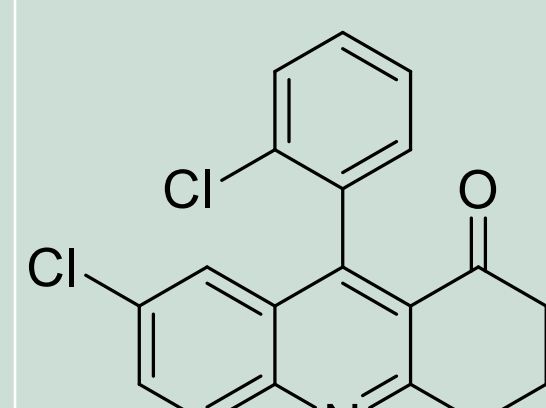
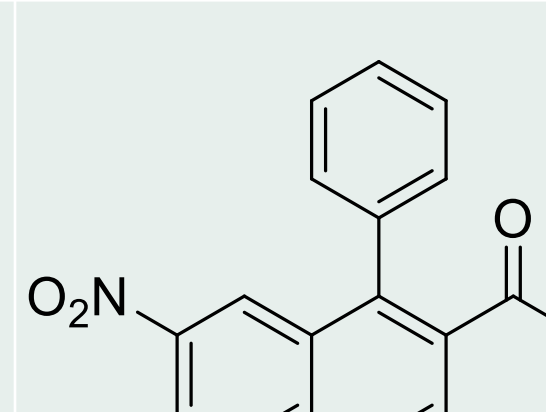
Esquema 1. Síntesis de compuestos **1-5**.



La actividad biológica fue determinada por el "National Institute of Allergy and Infectious Diseases" (NIAID, USA) de acuerdo al protocolo de trabajo establecido para la manipulación de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv.<sup>3</sup>

En la Tabla 1 se observan los productos seleccionados por NIAID para su evaluación *in vitro* frente a *M. tuberculosis*. Se evaluó la concentración inhibitoria del 50% (IC<sub>50</sub>) y 90% (IC<sub>90</sub>) del crecimiento del bacilo y la concentración mínima inhibitoria (MIC) en unidades micromolar.

Tabla 1. Actividad inhibitoria de compuestos frente a *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv. Tiempos (t) y rendimientos de reacción (R).

Compuestos Ensayados						
ID	Estructura	MIC (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>90</sub> (μM)	t (min)	R (%)
1		200	130	190	6	33
2		>200	>200	>200	5	30
3		>200	>200	>200	4.5	62
4		>200	>200	>200	2.5	32
5		>200	>200	>200	6	21
Compuesto control						
	Rifampicina	0.011	0.0048	0.012	-	-

Este procedimiento resulta sustentable para la síntesis de futuras series ya que en comparación con el calentamiento convencional se obtienen rendimientos moderados de productos en tiempos de reacción notablemente cortos, se evita el uso de solventes y condiciones drásticas de reacción.

En cuanto a la actividad antituberculosis que se evidencia en esta serie, no superó la eficacia de los compuestos líderes. Por ello, proponemos funcionalizar el grupo carbonilo, o bien reemplazar el grupo fenilo por metilo en la posición 4 del núcleo de quinolina. De esta última modificación se desprende una nueva serie de compuestos que estamos desarrollando.

#### Referencias

- Global tuberculosis report 2016. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978241565394.
- Muscia G.C.; Buldain G.Y. Asís S.E. Eur. J. Med. Chem. 2014, 73, 243-249.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, NIH) Contract Nº HHSN2722011000121