

Síntese e avaliação da atividade antimicobacteriana de pró-fármacos do ácido pirazinóico

Cristina K. Simões (IC)¹, Michelle F. Corrêa (PG)¹, Natanael D. Segretti (PG)², Veni M. A. Felli (PQ)², Marcelo Miyata (PQ)³, Sang Hyun Cho (PQ)⁴, Scott Franzblau (PQ)⁴, João Paulo S. Fernandes (PQ)^{1*}

¹Laboratório de Insumos Naturais e Sintéticos (LINS), Universidade Federal de São Paulo. ²Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. ³Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". ⁴Institute for Tuberculosis Research (ITR), College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago. *joao.fernandes@unifesp.br

Palavras-chave: ácido pirazinóico, antimicobacterianos, pró-fármacos, tuberculostáticos.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma infecção causada por micobactérias do complex *Mycobacterium tuberculosis*, sendo uma das principais doenças infecciosas mundialmente. Com o surgimento de casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB e XDR-TB), a busca por novas entidades químicas (NCE) capazes de matar esses agentes continua de grande interesse. O ácido pirazinóico (POA) é considerado a forma ativa da pirazinamida (PZA), produzido em cepas sensíveis de *M. tuberculosis* pela hidrólise da PZA pela pirazinamidase (PZAse). Entretanto, o POA não apresenta atividade *per se* devido à baixa penetração pelas membranas micobacterianas. Pró-fármacos do POA são uma estratégia válida para obter NCE possivelmente ativas na TB, inclusive em casos resistentes.¹ Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a atividade antimicobacteriana de ésteres do POA, para definir algumas relações entre estrutura e atividade que auxiliem no planejamento de compostos mais ativos.

Resultados e Discussão

Os compostos planejados consistem em ésteres do POA com cadeia alquílica variada (1 a 4). Pró-fármacos duplos (5 e 6) foram também planejados com objetivo de alcançar maior fração molar de POA dentro das micobactérias.

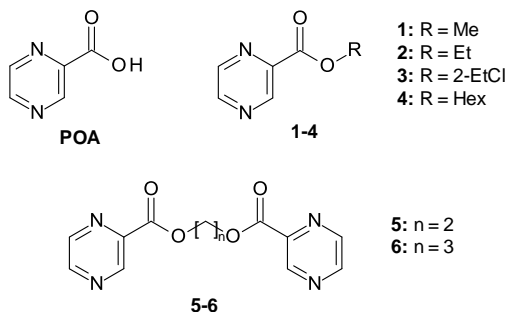


Figura 1. Pró-fármacos do POA.

Os compostos foram sintetizados através de reações de alcoólise do cloreto de pirazinoíla com os alcoóis correspondentes. O cloreto de ácido foi preparado através da reação com SOCl_2 em presença dos alcoóis, em uma única etapa. Esta metodologia já foi descrita anteriormente por nosso 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

grupo¹ e mostrou ótimos rendimentos. Os ensaios biológicos foram realizados através da técnica de diluição em microplacas utilizando Middlebrook 7H12 e GAST como meios de cultura contendo *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 e Alamar Blue (MABA) como revelador de crescimento bacteriano.² As concentrações inibitórias mínimas (MICs) foram definidas como menor concentração capaz de inibir 90% de crescimento das micobactérias relativamente ao controle positivo. Os resultados estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Resultados da atividade antibacteriana.

Compostos	MIC (μM)		ClogP
	7H12	GAST	
1	>724	126	-0,27
2	624	51	0,08
3	341	30	0,39
4	28	3	1,94
5	>365	230	-0,72
6	341	81	-0,66
Isoniazida	0,5	0,1	
Capreomicina	0,2	6	

Os resultados mostraram que existe grande influência da cadeia lateral dos ésteres na atividade, possivelmente pela alteração da lipofilicidade que controla a entrada na micobactéria. Isso influenciou diretamente também a atividade das moléculas duplicadas. As diferenças nos resultados entre meios 7H12 e GAST está na composição destes, sendo o primeiro mais rico em nutrientes, que pode levar à menor sensibilidade das bactérias aos compostos.² Resultados prévios para o composto 3¹ mostram essa diferença, quando o MIC obtido foi ligeiramente diferente em meio 7H9.

Conclusões

Os compostos planejados apresentaram atividade promissora, sendo o composto 4 destacado, com atividade comparável à capreomicina em meio GAST.

Agradecimentos

À FAPESP pelo auxílio financeiro.

¹Fernandes J.P.S., Pavan F.R., Leite C.Q.F. & Felli V.M.A. *Saudi Pharm. J.* 2013, 22, 376.

²Franzblau S. *et al. Tuberculosis* 2012, 92, 453.