

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTI-MICOBACTERIANA DE ANÁLOGOS DO FÁRMACO ISONIAZIDA

Aline G. de Oliveira (IC)¹, Bárbara Ferreira (PG)², Ivan N. Júnior (PQ)², Karla C. Pais (IC)¹; Marcelle de L. Ferreira (IC)¹, Maria C. S. Lourenço (PQ)², Maria das Graças M. O. Henriques (PQ)¹, Mônica A. Peralta (PQ)¹, Pedro S. M. de Oliveira (IC)¹, Solange M. S. V. Wardell (PQ)¹, Thatyana R. A. Vasconcelos (PQ)¹, Marcus V. N. de Souza (PQ)¹. e-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br

1- FIOCRUZ-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos - Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangunhos, 21041-250, Rio de Janeiro -RJ Brasil

2- FIOCRUZ-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas- IPEC, Departamento de Bacteriologia. Av. Brasil, 4365 -Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ, Brazil

Palavras Chave: Tuberculose, Isoniazida, atividade biológica

Introdução

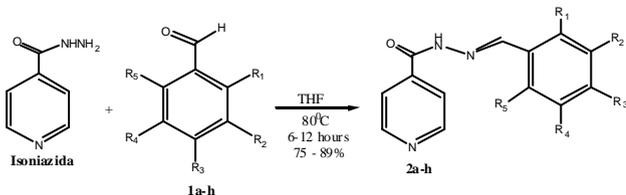
Atualmente, a tuberculose mata no mundo aproximadamente 3 milhões de pessoas por ano, incluindo mais adultos que a AIDS, a malária e as doenças tropicais combinadas.

Por esta doença infecto-contagiosa não receber a devida atenção por parte dos grupos de pesquisas industriais e acadêmicos, poucos são os medicamentos existentes no mercado. Assim sendo, nosso objetivo é o desenvolvimento de novas substâncias potencialmente ativas, capazes de apresentar maior eficácia, baixa resistência, menores efeitos colaterais e com um tempo de administração reduzido.

Resultados e Discussão

Uma série de oito derivados *N*-[(*E*)-(fenil-dissubstituídos) metilideno] isonicotino-hidrazidas foram sintetizados e tiveram suas atividades biológicas testadas contra o *M. tuberculosis* e expressa em termos de concentração mínima inibitória (MIC) em µg/mL.

A síntese destes compostos foi realizada a partir da reação entre o benzaldeído apropriado e a isoniazida, sob refluxo em THF, com bons rendimentos (75-89%). (Esquema 1)



Esquema 1. Rota sintética para preparação dos derivados 2a-h

Na **Tabela 1** encontram-se descritos as substâncias sintetizadas e os resultados obtidos nos testes de atividade antimicobacteriana frente ao *M. tuberculosis* ATTC 27294[9] através do ensaio Alamar Blue (MABA)¹.

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Identificação das substâncias sintetizadas e suas atividades anti-micobacterianas.

Número	Substituintes	MIC (µg/mL)
1a	R ₁ =R ₃ =NO ₂ R ₂ =R ₄ =R ₅ =H	5,0
1b	R ₁ =R ₃ =F R ₂ =R ₄ =R ₅ =H	0,6
1c	R ₁ =R ₂ =Cl R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	0,6
1d	R ₁ =R ₃ =Cl R ₂ =R ₄ =R ₅ =H	0,6
1e	R ₁ =R ₄ =OH R ₂ =R ₃ =R ₅ =H	2,5
1f	R ₂ =R ₃ =OCH ₃ R ₁ =R ₄ =R ₅ =H	0,6
1g	R ₁ =NO ₂ ; R ₄ =Cl R ₂ =R ₃ =R ₅ =H	5,0
1h	R ₂ =NO ₂ ; R ₃ =Cl R ₁ =R ₄ =R ₅ =H	1.2

Todas as substâncias sintetizadas foram devidamente caracterizadas através dos métodos espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C, Infravermelho e CG/EM.

Além disso, a viabilidade celular foi determinada através do ensaio de Mosmans's MTT². Notou-se que as substâncias testadas não se mostraram citotóxicas para as células hospedeiras nas concentrações capazes de inibir o crescimento do microorganismo.

Conclusões

As atividades antimicobacterianas encontradas sugerem que os derivados sintetizados podem ser considerados moléculas promissoras para inibição do crescimento do *M. tuberculosis*, além de não apresentarem efeitos citotóxicos relevantes.

Agradecimentos

Ao PIBIC/CnPq, à FAPERJ e à Fiocruz pelo apoio financeiro.

¹Franzblau, S. G.; Witzig, R. S.; McLaughlin, J. C.; Torres, P.; Madico, G.; Hernandez, A.; Degnan, M. T.; Cook, M. B.; Quenzer, V. K.; Ferguson, R. M.; Gilman, R. H. *Journal of Clinical Microbiology* **1998**, *36*, 362.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² Souza, M. C.; Siani, A. C.; Ramos, M. F. S.; Limas Jr., O. M.; Henrique, M. G. M. O. *Pharmazie* **2003**, 58 (8), 582.