

Estudo por SAR de compostos candidatos a antibióticos contra *Staphylococcus aureus*

Alessandra M.T. de Souza (PG)^{1,2}, André L. dos Santos², H.C. Castro(PQ)², F.N.Carestiato², Alice M.R. Bernardino(PQ)¹, Alexandre Azevedo (PG)¹, Cícero C. de Freitas(PQ)², Carlos R. Rodrigues(PQ)^{3*} *
rangel@pharma.ufri.br

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química - PGQO, RJ.

²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Biologia, RJ.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, ModMolQSAR, RJ.

Palavras Chave: SAR, antibióticos

Introdução

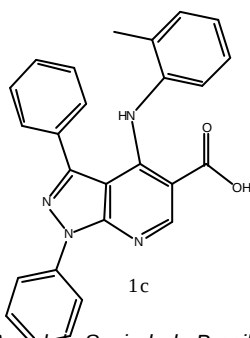
Recentemente, têm-se observado o isolamento cada vez mais freqüente de linhagens bacterianas resistentes às drogas de escolha no tratamento de diversas infecções, que a primeira vista já estavam controladas, sendo um dos exemplos mais marcantes o *Staphylococcus aureus* MRSA, que respondia apenas ao tratamento com vancomicina. Recentemente, porém, foram isoladas amostras clínicas também resistentes a esta droga

O surgimento da resistência bacteriana à vancomicina, indica a necessidade da descoberta e/ou síntese de novos compostos com atividade antibacteriana.

Resultados e Discussão

Em um estudo recente, nosso laboratório sintetizou uma série de seis compostos do sistema pirazolo-pirimidina¹ e testou frente a várias cepas bactérias resistentes obtidas do hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP). Apenas o composto 1c, ácido-4-(2'-metoxifenil)amino-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico, se mostrou ativo, frente a cepas de *S. aureus*.

Neste trabalho utilizamos métodos semi-empíricos para a otimização da geometria dos compostos empregando-se o método AM1 para comparação das propriedades estruturais e eletrônicas dos seis compostos analisados. As propriedades eletrônicas (energia e coeficiente de distribuição de HOMO e LUMO, GAP e momento dipolo) foram calculadas para todos os compostos.



O estudo teórico revelou a conformação dos compostos não é idêntica e que apenas o composto 1c apresentou uma ligação Hidrogênio intramolecular, podendo indicar uma melhor conformação para a interação com o sítio ativo.

Foi observado também que a orientação do anel substituído muda de acordo com a posição do substituinte podendo ser relacionado com o efeito orto.

Conclusões

Foi observado que a variação nas conformações com mudança de orientação do anel substituído (efeito orto); a presença de uma ligação-H intramolecular e a mudança significativa do mapa de potencial eletrostático em comparação aos inativos apontam estes parâmetros como importantes para atividade antibiótica frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, UFF.

¹ Azevedo, A.R.; Ferreira, V. F.; Mello, H.; Leão-Ferreira, L. R.; Jabor, A. V.; Frugulhetti, I.C. P. P.; Pereira, H. S.; Moussatché, N.; Bernardino, A. M. R. *Heterocyclic communications*. **2002**, 8(5), 427-431.