

Síntese e Avaliação biológica de derivados N-(aril)-2-tiofenil-2-acetamidas como uma nova classe de agentes tuberculostáticos.

Raoni S. B. Gonçalves (IC)^a, Camilo H. da S. Lima (IC)^a, Thais C. M. Nogueira (IC)^a; Laura N. de F. Cardoso (IC)^a; M. de L. Ferreira (PG)^a; Maria C. S. Lourenço (PQ)^b; Felipe R. Vicente (IC)^b Marcus V. N. de Souza*(PQ)¹.

^a Instituto de Tecnologia em Fármacos Far- Manguinhos - FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ

^b Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas (IPEC) - FIOCRUZ. Av. Brasil, 4365 – Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ

* e-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br

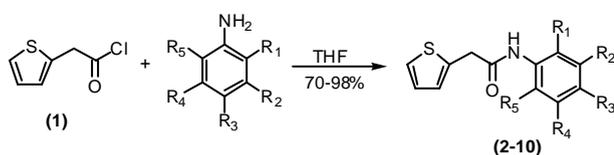
Palavras Chaves: Tuberculose, Tiofeno, atividade antimicobacteriana.

Introdução

A tuberculose (TB) ressurgiu como um sério e importante problema de saúde pública a partir da década de 1980, devido a dois fatores principais: a epidemia de AIDS e o advento de bacilos resistentes a fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da doença (MDR-TB)¹. Devido ao aumento de novos casos associados ao binômio MDR-TB / AIDS, bem como a carência de novas classes de fármacos, existe uma urgência no desenvolvimento de novos medicamentos. Sendo assim, os derivados do tiofeno representam um importante papel no campo de planejamento de novos fármacos, pois este núcleo heterocíclico está presente em diversos produtos naturais e sintéticos com atividade farmacológica comprovada². Portanto, nosso objetivo neste trabalho é desenvolver moléculas derivadas do tiofeno potencialmente ativas frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados e Discussão

Preparou-se uma série de nove derivados do tipo N-(aril)-2-tiofenil-2-acetamida a partir da reação entre anilinas diferentemente substituídas e cloreto de tiofenilacetila em THF. Após agitação magnética constante por um período que variou de 2 a 3 horas, os produtos desejados foram obtidos com êxito em bons rendimentos (Esquema 1).



Esquema 1. Rota sintética para preparação dos derivados (2-10).

As substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por dados espectroscópicos (LC/MS e RMN de ¹H e ¹³C), além de serem testadas *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*, por meio do ensaio de Alamar Blue (Tabela 1).

Tabela 1. Identificação dos derivados sintetizados, suas respectivas atividades antimicobacterianas, valores de LogP e rendimentos.

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	MIC ^a (µg/mL)	LogP ^b	Rend. (%)
2	-	-	-	25	2,55	96
3	CH ₃	-	-	100	2,74	90
4	-	Cl	-	50	3,55	70
5	-	OCH ₃	-	50	2,71	70
6	-	-	CH ₃	100	2,96	88
7	-	-	F	100	3,01	98
8	-	-	Cl	100	3,44	76
9	-	-	NO ₂	50	2,77	92
10	F	-	Cl	100	3,41	98
RIP	-	-	-	1,0	2,38	-

^a Concentração mínima inibitória / ^b Calculado por www.logp.com

Os derivados **2**, **4**, **5** e **9**, que apresentaram MIC até 50µg/mL, tiveram suas citotoxicidades avaliadas através do método Mosman's (MTT) (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos citotóxicos em células de macrófagos após 18 horas de tratamento.

Nº	% Viabilidade celular/ doses (µg/mL)			
	100	10	1,0	0,1
2	100%	100%	100%	100%
4	100%	100%	100%	100%
5	100%	100%	100%	100%
9	85,35%	100%	100%	100%

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados nove derivados em bons rendimentos, os quais exibiram atividade

antimicobacteriana pronunciada. Essas substâncias não foram citotóxicas nas concentrações testadas. Este resultado pode ser considerado promissor, se comparado com fármacos de referência como a rifampicina.

¹ <http://www.who.int/tdr/diseases/tb/default.htm>.

² Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher; Reichert Pharmaceutical Substances; Syntheses, Patents, Applications; Thieme, 4th, ed.; **2001**; vols. 1 and 2