

Identificação de um potencial protótipo para o desenho de novos antibióticos contra cepas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*

Paula A. Abreu (PG)^{1*}, Luiz C. S. Pinheiro (PQ)², Bruno Leal (PG)¹, Júlio C. Borges (PG)², Isakelly P. Marques (PG)², André L. Lourenço (IC)¹, Gilberto A. Romeiro (PQ)², Vitor F. Ferreira (PQ)², Carlos R. Rodrigues (PQ)³, Alice M. R. Bernardino (PQ)², Helena C. Castro (PQ)¹ [*abreu_pa@yahoo.com.br](mailto:abreu_pa@yahoo.com.br)

¹Universidade Federal Fluminense; Instituto de Biologia, LABioMol, 24020-150 Niterói ²Universidade Federal Fluminense; Instituto de Química, ³Universidade Federal do Rio de Janeiro; Faculdade de Farmácia, 24020-150 Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: Antimicrobianos, Relação estrutura-atividade (SAR), tieno[2-3-*b*]piridinas, ADMET *in silico*.

Introdução

Infecções bacterianas são uma causa significativa de morbidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados em estado crítico. Nos últimos vinte anos, *Staphylococcus epidermidis* se apresenta como um importante patógeno nosocomial que atinge principalmente pacientes imunossuprimidos e aqueles em uso de cateteres e sondas. O aumento da resistência a antibióticos em bactérias componentes da microbiota humana como o *Staphylococcus epidermidis* tem suscitado a busca por novos antibióticos.

Resultados e Discussão

Foi realizado o desenho, síntese e determinação da atividade antimicrobiana de uma série de 13 derivados de tieno[2-3-*b*]piridinas (**3**, **3a-3m**) contra cepas clínicas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*. Em adição ao ensaio biológico, foi desenvolvida uma análise da relação estrutura-atividade usando ferramentas de modelagem molecular para avaliar as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção (ADMET) e de toxicidade *in silico* e determinar as propriedades estereoeletrônicas correlacionadas com a atividade destes compostos.

Nossos resultados evidenciaram a atividade antimicrobiana dos derivados **3b** e **3c** com substituintes na posição *meta* do anel fenila, o que indica a importância desta posição para a atividade biológica, além de apresentarem os perfis mais lipofílicos da série. O composto **3b** apresentou menor valor de CMI (0,064 mg/mL) em relação ao **3c** (0,512 mg/mL). Comparando com os derivados meta-substituídos, **3b** apresentou a maior energia de LUMO, o menor peso molecular e o menor valor de área de superfície polar (PSA), além de se mostrar tão ativo quanto a oxacilina e o cloranfenicol, porém com um menor risco tóxico teórico em relação aos efeitos irritantes, mutagênicos, tumorigênicos ou na reprodução e melhor potencial de *druglikeness* e de *drug-score* do que o cloranfenicol, o que indica uma maior semelhança com fármacos já existentes no mercado.

Além disso, o composto **3b** preencheu a “Regra dos cinco” de Lipinski que estabelece: peso molecular ≤500, cLogP ≤5, número de aceptores de ligação hidrogênio ≤10 e número de doadores de

ligação hidrogênio (nDLH) ≤5 para que o composto apresente uma boa biodisponibilidade oral.

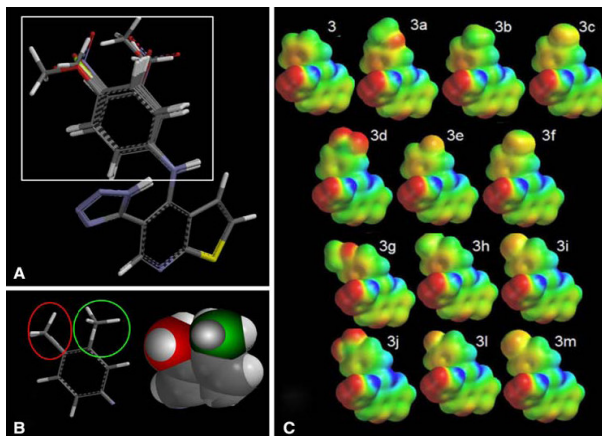


Figura 1. (A) Alinhamento estrutural dos derivados **3a-3m** (B) Sobreposição dos substituintes metila em *para* **3h** e *meta* **3b** onde a cor verde representa a posição *meta* que permite a atividade antimicrobiana e a cor vermelha representa a posição *para*. (C) Mapas de potencial eletrostático molecular.

Conclusões

Uma série de 13 derivados tieno[2,3-*b*]piridinas foi sintetizada e testada contra cepas multi-resistentes de *Staphylococcus epidermidis*. O composto **3b** foi o mais ativo demonstrando a importância do grupamento tetrazólico, da substituição na posição *meta*, de uma menor energia de LUMO e menores valores de peso molecular e área de superfície polar para a atividade antimicrobiana. Além disso, **3b** apresentou um baixo risco tóxico e melhores valores de *druglikeness* e *drugscore* quando comparado ao cloranfenicol e atendeu à Regra dos cinco de Lipinski, o que reforça seu perfil promissor como protótipo no desenho de novos antimicrobianos no combate a cepas resistentes de *S. epidermidis*.

Agradecimentos

Capes, CNPq, Faperj

¹Jones RN (2001) Chest 119:397–4042.

²Melstrom KA Jr, Smith JW, Gamelli RL, et al. (2006) J Burn Care Res 27:251-264.

³Cunha BA (2007) Emerg Infect Dis 13:1800–1801.

⁴Singh H, Chawla AS, Kapoor VK, et al. (1980) Prog Med Chem 17:151–183.

⁵Lipinski CA (2004) Drug Discov Today Technol 1:337–341.