

Síntese e atividade anti-MRSA de guanidinas e seus bioisósteros

Luis Octávio Regasini^{1,*} (PQ), Aline Coqueiro^{1,2} (PG), Eliezer Jesus Barreiro³ (PQ), Simon Gibbons² (PQ), Carlos Alberto Manssour Fraga³ (PQ), Lidia Moreira Lima³ (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani¹ (PQ)

*nubbe_regasini@iq.unesp.br

¹NuBBE - Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista- Campus de Araraquara; ² Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, School of Pharmacy, University of London; ³LASSBio – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Palavras Chave: guanidina, tiouréia, uréia, antibacteriano, anti-MRSA.

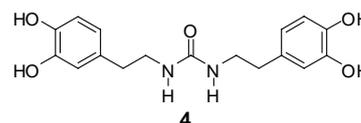
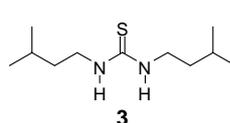
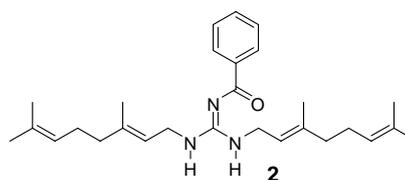
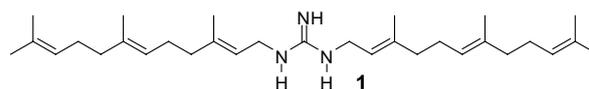
Introdução

As infecções causadas por MRSA (multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*), principalmente àquelas resistentes à meticilina, têm sido um grave problema de saúde pública em todo mundo.¹ O tratamento atual envolve antibacterianos altamente tóxicos como glicopeptídeos, oxazolidinonas e estreptograminas.² Tendo em vista, que o grupo funcional guanidina vem apresentando importante função no comportamento de diversas substâncias farmacologicamente ativas, uma série de cinquenta compostos, incluindo guanidinas, tiouréias e uréias, foi sintetizada e avaliada contra seis cepas MRSA de diferentes mecanismos de resistência bacteriana.

Resultados e Discussão

A síntese dos compostos foi realizada segundo condições similares àquelas empregadas para a preparação de alcalóides guanidínicos prenilados.³ Dentre as guanidinas sintetizadas, incluem-se aquelas *N*-mono, *N,N*-di e *N,N,N'*-trissubstituídas por grupos isoprenílicos, geranílicos, farnesílicos, e benzílicos substituídos por grupos doadores e aceptores de elétrons, destacando-se a ação da *N,N*-difarnesilguanidina (**1**), que apresentou ação antibacteriana (CIM= 2,0 µg/mL) superior a norfloxacina (CIM= 8 µg/mL), contra cepas XU212 (TetK), uma cepa resistente a eritromicina e tetraciclina. A substância *N*-benzoi-*N,N'*-digeranilguanidina (**2**) (CIM= 2,0 µg/mL) apresentou potência 60 vezes superior a norfloxacina (CIM= 128,0 µg/mL) contra cepas EMRSA-16, um isolado clínico resistente a meticilina. Dentre as tiouréias, salienta-se para ação potente da *N,N*-diisopenteniltiouréia (**3**) (CIM = 0,5 µg/mL), quando comparada a norfloxacina (CIM = 4,0 µg/mL), contra a cepa RN4220 (MsrA), resistente a macrolídeos. O composto *N,N'*-didopaminiluréia (**4**) apresentou ação similar a norfloxacina (CIM = 32 µg/mL) sobre EMRSA-15 resistente a meticilina e eritromicina. Contudo, os derivados guanidínicos mostraram-se mais ativos que as uréias e tiouréias, bem como os substituintes isoprenílicos, isopentílicos e benzílicos substituídos por doadores e aceptores de elétrons e isopentílicos mostraram menor atividade anti-MRSA

do que os substituintes monoterpenoídicos e sesquiterpenoídicos. Todos os compostos apresentaram maior ação sobre as cepas MRSA quando comparados às cepas susceptíveis a vários antibacterianos (SA1199B e ATCC25943). Os dados de CBM (concentração bactericida mínima) mostraram-se próximos aos valores de CIM, sugerindo um comportamento bactericida nas concentrações ensaiadas, sendo confirmado através de experimentos de cinética de morte bacteriana.



Esquema 1. Compostos com atividade anti-MRSA.

Conclusões

O presente estudo conduziu a síntese de 50 compostos, sendo 35 inéditos, caracterizando dados de relação estrutura atividade, bem como configura-se como primeiro relato da atividade anti-MRSA de guanidinas e seus bioisósteros. Esse fato corrobora o potencial destes grupos como valiosos bióforos, sendo *hits* úteis ao planejamento de novos agentes antibacterianos.

Agradecimentos

À FAPESP, BIOTA-FAPESP & CNPQ.

¹ Shiu, W. K.; Gibbons, S. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2568-2572.

² White C. *Brit. Med. J.* **2005**, *329*, 131-146.

³ Regasini L. O. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010** (no prelo).