

Síntese e avaliação da atividade antimicrobacteriana de derivados 7-cloro-quinolinilidrazônicos.

Marcelle de L. F. Bispo^{1,2} (PG)*; Laura N. de F. Cardoso¹ (IC); Bruna A. Freire¹ (IC); Marcus V. N. de Souza¹ (PQ), Carlos R. Kaiser² (PQ); Maria C. S. Lourenço³ (PQ).

¹ Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far- Manguinhos) - FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ

² Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68563, 21945-970- Rio de Janeiro - RJ

³ Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas – IPEC – Av. Brasil, 4365 - Manguinhos Rio de Janeiro – RJ

* e-mail: marcellelf@gmail.com

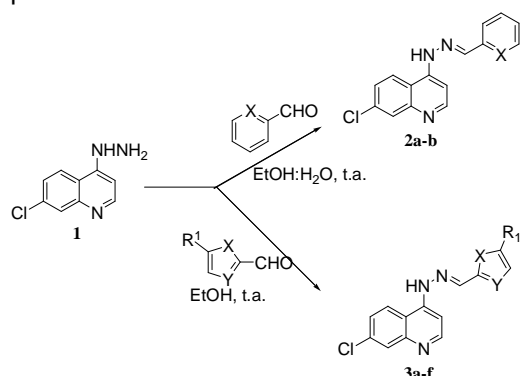
Palavras Chave: núcleo quinolínico, tuberculose, hidrazonas, atividade antimicrobacteriana.

Introdução

A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, sendo ainda hoje é responsável por cerca de 1,6 milhões de mortes por ano ao redor do mundo. No entanto, há mais de 45 anos nenhuma nova classe de medicamentos foi desenvolvida para o tratamento desta enfermidade, por isso faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais, com redução do tempo da terapia e eficazes frente a bacilos resistentes¹. Neste contexto, os derivados quinolínicos representam uma das principais classes de heterocíclis, que apresenta amplo espectro de atividade biológica, como por exemplo, atividade antiviral, antitumoral, anti-inflamatória, antileishmania, antifúngica, antimalárica, dentre outras². Sendo assim, o objetivo desse trabalho sintetizar uma série de 7-cloro-quinolinilidrazonas, que serão avaliadas quanto a sua atuação no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados e Discussão

A rota sintética para preparação dos derivados 7-cloro-quinolinilidrazônicos está resumida no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese dos derivados (2a-b e 3a-f)

Todas as substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por dados espectroscópicos (LC/MS e RMN de ¹H e ¹³C). Estes derivados

tiveram suas atividades antimicrobacterianas avaliadas *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*, por meio do ensaio de Alamar Blue e expressas em termos de concentração mínima inibitória (MIC) em µg/mL (Tabela 1).

Tabela 1. Identificação dos derivados sintetizados, rendimentos e suas respectivas atividades antimicrobacterianas.

Entrada	X	Y	R ¹	Rend (%)	MIC (µg/mL)
2a	N	--	--	61	12,5
2b	CH	--	--	70	>100,0
3a	O	CH	--	78	3,12
3b	S	CH	--	83	3,12
3c	O	CH	NO ₂	85	2,5
3d	S	CH	NO ₂	92	1,25
3e	NH	CH	--	82	3,12
3f	NH	N	--	58	3,12

Analisando os resultados farmacológicos obtidos, podemos observar que os derivados sintetizados são sensíveis a efeitos estéricos, visto que aqueles com anel de 5 membros (3a-f) foram mais ativos do que aqueles com anel de 6 membros (2a-b). Outra informação relevante é a importância da presença do grupo nitro para atividade biológica dessa série de substâncias, o que pode ser comprovado pela melhora da atividade dos derivados 3c e 3d em relação a 3b e 3c. Além disso, os derivados ativos foram submetidos a teste de viabilidade celular através do método de Mossmans (MTT) e não se mostraram citotóxicos na menor concentração testada.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados oito derivados contendo o núcleo quinolínico em bons rendimentos. Dentre eles, as substâncias 3a-f exibiram promissoras atividades antimicrobacterianas (MIC = 1,25-3,12µg/mL) e podem ser considerados bons pontos de partida para o desenvolvimento de novos fármacos contra tuberculose.

1- www.who.int/tb/en/ (acessada em 20/01/2011)

2-De Souza, M. V. N et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1474.