

Síntese e Avaliação de Pirazinocarboxiamidas Monossustituídas com Potencial Atividade contra a Tuberculose

Marianna C. A. Souza (IC)^{1*}, Marcelle de L. Ferreira^{1,2}(PG), Camilo H. da S. Lima^{1,2}(PG), Raoni S. B. Gonçalves^{1,2} (PG), Maria C. S. Lourenço³, Marcus V. N. de Souza (PQ)^{1,2}

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos - Fundação Oswaldo Cruz, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

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

³Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, Departamento de Bacteriologia, Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil.

*E-mail: marianna.souza@uol.com.br

Palavras chave: Tuberculose, pirazinamida, núcleo pirazínico, fármacos

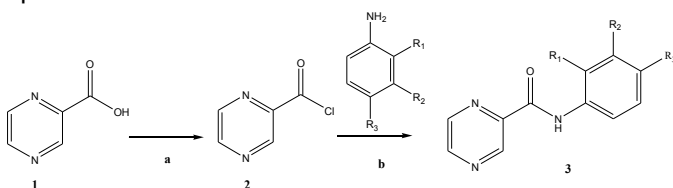
Introdução

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa grave que tem como agente etiológico o *M. tuberculosis*. Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2008 foram registrados 9,4 milhões de novos casos¹. No Brasil, mais de 50 milhões de pessoas estão infectadas e, anualmente, mais de 80 mil novos casos são registrados, culminando em cerca de 5 mil óbitos.

Neste contexto, devido a importância da TB no cenário mundial, existe uma necessidade urgente de novos fármacos que possam combater esta doença. Ganham-se importância as substâncias que contêm o núcleo pirazínico, destacando-se a pirazinamida (PZA), que desde a sua introdução no regime terapêutico, reduziu o tempo de tratamento substancialmente². Por esta razão, esse fármaco pode ser considerado um potencial ponto de partida para a descoberta de novos fármacos anti-tuberculose. Portanto, o objetivo deste trabalho é sintetizar derivados de pirazinocarboxiamidas monossustituídas com potencial atividade contra a tuberculose.

Resultados e Discussão

A rota sintética proposta no Esquema 1 e Tabela 1 visa a síntese de monopirazinocarboxiamidas **3a-h** potencialmente ativas³.



Esquema 1. Rota sintética proposta para a síntese das moléculas **3a-h**. (a) SOCl_2 , DMF, CH_2Cl_2 , t.a, 1h, (b) THF, t.a, 1-3h, 48%-62%.

Todos os derivados tiveram suas estruturas confirmadas por dados espectroscópicos e espectrométricos (IV, MS/ESI e RMN de ^1H e ^{13}C). Além disso, os derivados **3a-h** foram avaliados frente ao *M. tuberculosis* através do método Alamar Blue e os resultados encontram-se expressos como concentração mínima inibitória (CIM) na Tabela 1.

Tabela 1: Substituintes, rendimentos e MIC dos derivados monopirazinocarboxiamidas **3a-h**.

Nº	Substituintes			Rend. (%)	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
	R ₁	R ₂	R ₃		
3a	H	H	H	52	>100
3b	H	Cl	H	60	>100
3c	H	H	Cl	54	50
3d	H	H	F	50	>100
3e	H	H	Br	48	>100
3f	OCH ₃	H	H	50	>100
3g	H	OCH ₃	H	58	>100
3h	H	H	OCH ₃	62	>100
PZA	---	---	---	---	>100

Com relação à atividade biológica, somente o derivado **3c** apresentou um resultado significativo quando comparado com a pirazinamida (CIM=50 $\mu\text{g/mL}$).

Conclusões

Neste trabalho, foram sintetizados com êxito oito derivados monopirazinocarboxiamida (**3a-h**). No tocante à avaliação antimicrobiana através do método Alamar Blue, é importante destacar que o composto **3c** apresentou CIM igual a 50 $\mu\text{g/mL}$, sendo duas vezes mais ativo do que o fármaco de referência (PZA, CIM > 100 $\mu\text{g/mL}$). Dando continuidade a este trabalho, pretende-se sintetizar mais derivados a partir de anilinas (mono e dissustituídas). Estes derivados serão utilizados para determinar a influência da natureza de outros substituintes sobre atividade antimicrobiana desta série de compostos.

¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> (acessado em 01/09/2010)

² De Souza, M.V.N.; Vasconcelos, T.R.A. *Quím. Nova.* **2005**, *28*, 678.

³ Wardell, S. M. S. V. et al. *Acta Cryst.* **2008**, *B64*, 84.