

Síntese e avaliação da atividade antimicrobacteriana de derivados heteroaromáticos da Isoniazida.

Laura N. de F. Cardoso¹ (IC)*; Marcelle de L. F. Bispo^{1,2} (PG); 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: lauranfc@hotmail.com

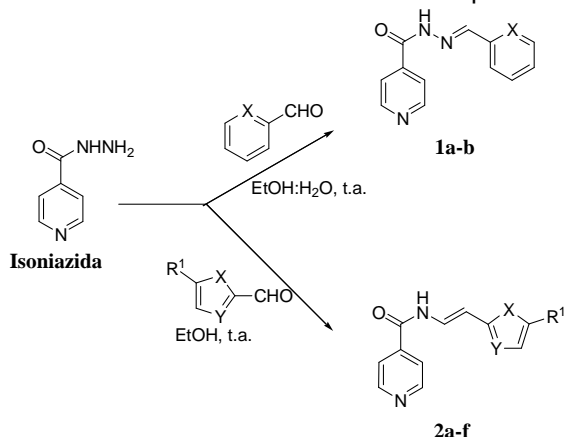
Palavras Chave: isoniazida, tuberculose, hidrazonas, atividade antimicrobacteriana.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que apesar de ser conhecida desde o século XVIII, ainda hoje é responsável por cerca de 1,6 milhões de mortes por ano ao redor do mundo¹. No entanto, há aproximadamente 45 anos nenhuma nova classe de fármacos foi desenvolvida para o tratamento da TB. Sendo assim, necessita-se com urgência de novos fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais, com redução do tempo da terapia e eficazes frente a bacilos resistentes². Neste contexto, o objetivo desse trabalho é sintetizar acilidrazonas heteroaromáticas (**1a-b** e **2a-f**) com potencial atividade contra o *M. tuberculosis*, análogas da isoniazida, fármaco de primeira escolha utilizado no tratamento da TB,

Resultados e Discussão

A rota sintética para preparação das acilidrazonas heteroaromáticas 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	--	--	79	0,60
2b	CH	--	--	83	3,12
3a	O	CH	--	82	25
3b	S	CH	--	87	n.d.*
3c	O	CH	NO ₂	75	3,12
3d	S	CH	NO ₂	90	1,25
3e	NH	CH	--	82	3,12
3f	NH	N	--	58	3,12

* n.d.= não determinado, devido à interferência de coloração no meio de cultura.

Analisando os resultados farmacológicos obtidos, podemos observar que para os derivados com anel de 6 membros, a presença do nitrogênio na posição 2 (**2a**) é responsável por um aumento de aproximadamente 5 vezes na atividade biológica quando comparado ao derivado benzênico (**2b**). 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 do derivado **3c** em relação a **3a**. 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 análogos da isoniazida em bons rendimentos. Dentre eles, as substâncias **2a-b** e **3c-f** exibiram promissoras atividades antimicrobacterianas (MIC= 0,60-3,12µg/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, *Rev. Bras. Farm.*, **2005**, 86(3), 92-94.