

Síntese de Novos Derivados α,α -difluoroidrazínicos com Atividade Antimicobacteriana.

Frederico Silva Castelo Branco^{*1,2} (PG), Núbia Boechat¹ (PQ), Angelo C. Pinto² (PQ), Jorge Luiz de Oliveira Domingos¹ (PQ), Mônica Macedo Bastos¹, Maria Cristina da Silva Lourenço³ (PQ).

1- Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Farmanguinhos - Departamento de Síntese Orgânica - Lab. Síntese 1.

2-Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ - Instituto de Química - IQ

3-Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Instituto de Pesquisa Clínicas Evandro Chagas - IPEC

Palavras Chave: Tuberculose, Isoniazida, difluoridrazidas / *fbranco @far.fiocruz.br

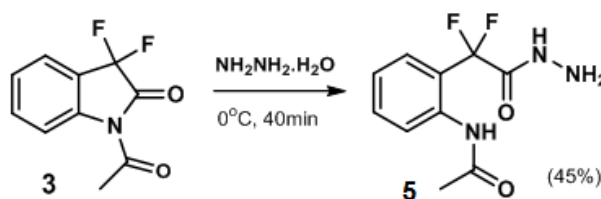
Introdução

A Tuberculose (TB), causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, é a principal doença infecciosa no mundo.¹ A isoniazida (INH), um dos principais fármacos tuberculostáticos, sofre N-acilação metabólica, formando N-acetil-INH e tornando o uso da INH pouco eficaz em indivíduos acetiladores rápidos².

Desta forma, há um grande interesse no desenvolvimento de novos análogos de INH para o tratamento da TB.

Este trabalho teve como objetivo a síntese e a avaliação antimicobacteriana de novas α,α -difluoroidrazidas derivadas de isoniazida e protegidas contra N-acetilação.

Para confirmar a importância da porção isonicotila na atividade antimicobacteriana foi preparado o derivado 5 pela reação entre o intermediário 3 e hidrato de hidrazina (Esquema 2)³.



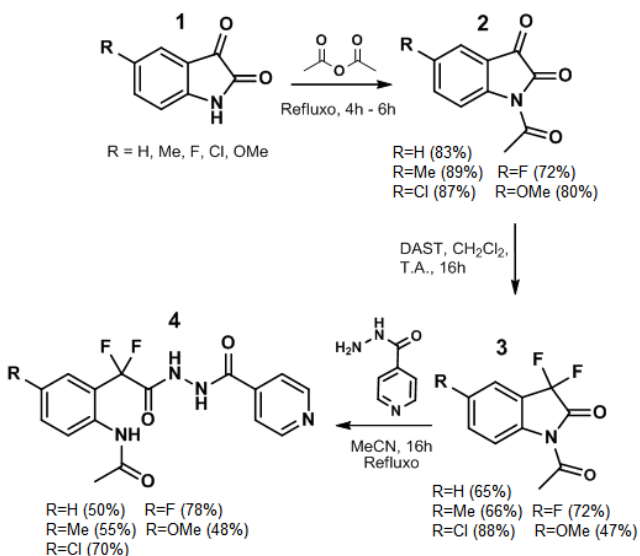
Esquema 2 – Reações de obtenção de 5

Tabela 1. Avaliação Antimicobacteriana - *Mycobacterium tuberculosis* - H37Rv ATCC no27294

Derivado	R	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
4	H	1,25
	Me	2,5
	F	6,5
	Cl	6,5
	OMe	12,5
5	-	>100
N-acetil-INH	-	>100
INH	-	0,06
Rifampicina	-	1,0

Resultados e Discussão

A partir de isatinas comerciais, ou previamente sintetizadas (1), foram obtidas as N-acilisatinas (2) em bons rendimentos. Os intermediários-chave 1-acetil-3,3-difluor-2-oxoindóis (3) foram obtidos através da reação de fluoração com dietilaminotrifluoreto de enxofre (DAST). Estes são versáteis intermediários e têm sido utilizados para a obtenção de uma série de outras moléculas bioativas.³ A reação de 3 com INH forma as difluoridrazidas desejadas 4 (Esquema 1).



Esquema 1 – Rota sintética das difluoridrazidas (4)

Conclusões

Todos os derivados isonicotínicos obtiveram expressiva atividade antimicobacteriana, sendo muito mais ativos que o metabólito N-acetil-INH.

O grupamento isonicotila é imprescindível para a atividade antimicobacteriana.

Agradecimentos

A Capes
Ao CNPq
A FAPERJ

¹ World Health Organization: www.who.int/topics/tuberculosis/en/ (Acessado em 25/01/2011)

² ZWOLSKA, Z., KOPEC, E. Acta Poloniae Pharmaceutica V. 59 p 452-457, 2002

³ BOECHAT, N. et. al - Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 19, p. 445-457, 2008.