

# Avaliação anti-tuberulostática e Estudo Conformacional de N-acilidrazonas Contendo o Núcleo Tiofeno

Laura N. F. Cardoso<sup>1,2</sup> (PG)\*, Tamyres M. Miranda<sup>2</sup> (IC), Marcelle L. F. Bispo<sup>3</sup> (PQ), Carlos R. Kaiser<sup>1</sup> (PQ), James L. Wardell<sup>3</sup> (PQ), Cristina da S. Lourenço<sup>4</sup> (PQ), Rodrigo P. P. Soares<sup>5</sup> (PQ) e Marcus V. N. de Souza<sup>2</sup> (PQ)

1 Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149 Bloco A – 7º Andar 21941-909, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2 Fundação Oswaldo, Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos Far-Manguinhos, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. 3 Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), Fundação Oswaldo Cruz, Casa Amarela, Campus de Manguinhos, Av. Brasil 4365, 21040-900 Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 4 Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, Departamento de Bacteriologia, Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. 5 Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou, Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, Av. Augusto de Lima, 1715, Barro Preto, 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brasil

\*lauranfc@hotmail.com

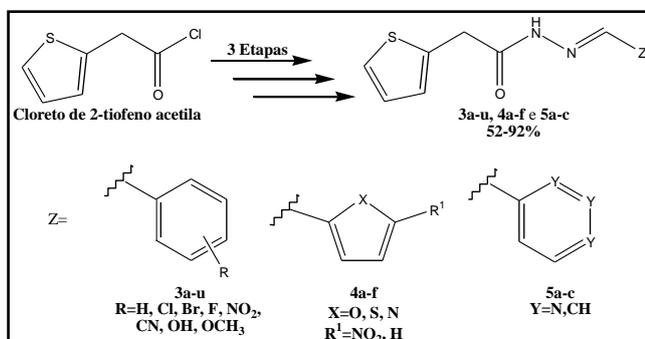
N-acilidrazonas, tiofeno, tuberculose, atividade antimicrobacteriana

## Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de ser conhecida desde o século XVIII, ainda hoje a TB é responsável por cerca de 1,6 milhões de mortes por ano ao redor do mundo<sup>1</sup>. 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 resistentes<sup>2</sup>. Neste contexto, o objetivo desse trabalho é sintetizar N-acilidrazonas aromáticas mono substituídas e heteroaromáticas (**3a-u**, **4a-f** e **5a-c**) contendo o núcleo tiofeno. Essa nova classe de substâncias foi racionalizada através de hibridação molecular visando à obtenção de novos fármacos protótipos.

## Resultados e Discussão

A rota sintética para preparação dos derivados propostos está resumida no Esquema 1.



Esquema 1: Síntese dos derivados **3a-u**, **4a-f** e **5a-c**.

Durante a caracterização dos derivados, observou-se que em solução havia uma mistura de conformeros *sim/anti* e/ou diastereoisômeros  $E_{C=N}/Z_{C=N}$ . Para elucidar tal problema, realizou-se um 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

estudo de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, onde foi comprovado a presença de mistura de conformeros *sim/anti*, o que também pode ser confirmado por estudos de difratometria de Raios-X.

Após a correta caracterização, esses derivados foram submetidos à avaliação de suas atividades frente ao *M. tuberculosis*. Posteriormente, a viabilidade celular dos derivados que apresentaram atividade biológica foi avaliada através do método MTT Mosman (Tabela 1).

Tabela 1: Identificação dos derivados ativos.

Entrada	Sustituíntes				CIM (µM)	MDL <sub>50</sub> (µM)
	X	Y	R	R <sup>1</sup>		
<b>2</b>	---	---	---	---	641,0	32,1
<b>3k</b>	---	---	OH	---	404,7	33400,8
<b>3m</b>	---	---	OH	---	404,7	40485,8
<b>4a</b>	O	CH	---	NO <sub>2</sub>	9,0	9845,2
<b>4c</b>	S	CH	---	NO <sub>2</sub>	8,5	458,8
<b>5a</b>	CH	N	CH	---	409,8	17,8
<b>EMB</b>					15,3	25340,2
<b>INH</b>					0,46	71649,6

## Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados trinta derivados, sendo seis deles ativos contra o *M. tuberculosis*, dentre estes, dois foram mais ativos do que o etambutol, o que em pode ser considerado uma relevante contribuição para o desenvolvimento de novos agentes tuberculostáticos.

1 [www.who.int/tb/en/](http://www.who.int/tb/en/) (acessada em 20/01/2014)

2-De Souza, M. V. N *et al*, *Rev. Bras. Farm.*, **2005**, 86(3), 92-94.